MIKROMORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR RENALEN OSTEOPATHIE

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Michael Hausen

Saarbrücken

1974

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Universität des Saarlandes
Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr.med. G.A. JUTZLER

MIKROMORPHOMETRISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR RENALEN OSTEOPATHIE

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

Zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Michael Hausen

geb. am 9. 2. 1948 in Hagen

Dekan: Professor Dr. med. G. A. Jutzler

Referenten: Professor Dr. med. R. J. Meiser
Professor Dr. med. P. G. Scheurlen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 11. 1974

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ZUSAMMENFASSUNG	1
EINFÜHRUNG	6
Histologie der renalen Osteopathie	8
UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	
1. Patientengut und Krankenblattangaben	1o
2. Gewinnung und Aufarbeitung des Biopsiematerials	11
3. Meßmethodik	13
4. Meßparameter	
a) Flächentreffer und Schnittpunkte	17
b) Abgeleitete Strukturgrößen	18
c) Schnittflächenbestimmung osteocytärer Lakunen	2o
d) Fibrosierende Prozesse	22
e) Faserosteoid und Faserknochen	22
5. Fehlerabschätzung und statistische Auswertung	
a) Fehlerabschätzung	23
b) Statistische Auswertung	28
ERGEBNISSE	29

Seite

DISKUSSION

1. Aussagekraft der Meßwerte 39

2. Veränderungen auf dem Boden einer Vitamin D-Stoffwechselstörung 42

3. Veränderungen auf dem Boden eines sekundären Hyperparathyroidismus 52

TABELLEN UND ABBILDUNGEN 61

SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS 1o4

LEBENSLAUF

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Patienten mit chronischer globaler Niereninsuffizienz werden, infolge höherer Lebenserwartung unter den gegenwärtigen Behandlungsmethoden, zunehmend Knochenveränderungen im Sinne einer renalen Osteopathie beobachtet.

Im Hinblick auf eine rechtzeitige und möglicherweise präventive Therapie wird daher auf eine Früherkennung dieser nephrogenen Störungen Wert gelegt.

Als Beitrag zu diesem diagnostischen Problem und zur näheren morphologischen Charakterisierung versuchten wir, an unentkalktem, methacrylateingebettetem Spongiosamaterial aus dem Beckenkamm erwachsener Nierenkranker die Frühveränderungen der renalen Osteopathie unter Anwendung mikromorphometrischer Methoden quantitativ zu ermitteln.

Hierbei strebten wir durch die gleichzeitige Bestimmung zahlreicher Parameter eine über die wenigen bisher veröffentlichten Angaben hinausgehende, möglichst umfassende Darstellung der histologischen Befunde an.

Einer Vergleichsgruppe nierengesunder Patienten (n = 15) stellten wir Patienten der Altersspanne zwischen 35 und 72 Jahren gegenüber, welche zum einen Teil nur eine mäßi-

ge Retention harnpflichtiger Substanzen aufwiesen (Serumkreatinin-Konz. unter 3,o mg/loo ml, n = lo, Untergruppe NK I), zum anderen Teil aber bereits eine erhebliche Retention zeigten (Serumkreatinin-Konz. über 3,o mg/loo ml, n = 8, Untergruppe NK II).

Internistisch-klinische, röntgenologische und serumchemische Untersuchungen (seitens des Serum-Calciums und -Phosphatates, der alkalischen Serumphosphatase und der Blutgas-Analyse nach Astrup) ergaben - mit einer Ausnahme+) - keine Hinweise auf eine Beteiligung des Knochensystems. Dementsprechend war keine auf eine Skeletterkrankung ausgerichtete Therapie vorausgegangen.

Bei der mikromorphometrischen Untersuchung der Beckenkammspongiosa ließen sich folgende Ergebnisse feststellen:
Eine Vergrößerung osteocytärer Lakunen, wie sie bisher erst bei fortgeschrittenem primären und sekundären Hyperparathyroidismus quantitativ bestimmt wurde, konnten wir frühzeitig (in Untergruppe NK I) nachweisen.

Die allgemein als charakteristisches morphologisches Äquivalent eines sekundären Hyperparathyroidismus geltende größere Ausdehnung osteoklastenbesetzter Resorptionszonen an den Trabekeloberflächen konnten wir hin-

---

+) vgl. Kasuistik

gegen erst bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion (Untergruppe NK II) statistisch sichern.

Die osteocytäre Lakunengröße und - im Gegensatz zu anderslautenden Angaben aus dem Schrifttum - auch die Ausdehnung aktiver osteoklastärer Resorptionszonen zeigten eine positive Korrelation zu den Serumkreatininkonzentrationen, als Gradmesser der renalen Insuffizienz.

Untereinander waren die beiden Parameter osteocytärer und osteoklastärer Resorption ebenfalls deutlich korreliert.

Die dissezierende Form der Osteoklasie erwies sich in unserem Untersuchungsgut als wenig ausgeprägt und hatte nur bei einem Patienten+) zu einer weitreichenden Trabekeldestruktion mit deutlicher Abnahme der Knochenbälkchenmasse geführt.

Eine im Schrifttum mitgeteilte Tendenz zur Osteosklerose im Verlauf einer Niereninsuffizienz war nicht zu beweisen.

Fibrosierende Prozesse, die wir nach einem vom uns entworfenen Klassifikationsschema zu gruppieren versuchten, beschränkten sich, wenn überhaupt vorhanden, im wesent-

---

+) vgl. Kasuistik

lichen auf die An- und Abbauzonen an der Trabekeloberfläche. Eine erhebliche Fibroosteoklasie war die Ausnahme.

Ungeordnetes Faserosteoid konnten wir nur in geringem Ausmaß nachweisen.

Die histologischen Hinweise auf eine renale Osteomalazie waren in unserem Krankengut weniger ausgeprägt als gemeinhin dargestellt, was mit dem verhältnismäßig hohen Durchschnittsalter unserer Patienten (55 Jahre) in Zusammenhang stehen mag.

Es ließ sich jedoch schon in der ersten Untergruppe (NK I) eine signifikant vergrößerte Ausdehnung lamellärer Osteoidsäume - begleitet von einer Zunahme der Osteoidanbauzonen - auf den Trabekeloberflächen feststellen. Einer Verbreiterung der mittleren Osteoidsaumdicke kommt aufgrund erheblicher individueller Variabilität nur eine untergeordnete diagnostische Bedeutung zu.

Neben dem Befund vermehrten Trabekelosteoids konnte zusätzlich in den Knochenbälkchen eine Zunahme fuchsinpermeabler Bezirke, wahrscheinlich als Ausdruck einer Mineralisationsstörung gesichert werden (35).

Obgleich osteoklastäre Knochenresorption, osteocytäre Lakunengröße und - weniger deutlich - die Ausdehnung der Osteoidsäume mit dem Schweregrad der Niereninsuffi-

zienz zunahmen, entsprachen umgekehrt die Serumkreatininkonzentrationen infolge der Streuung der Meßwerte im Einzelfall nicht regelmäßig dem Ausmaß der renalen Osteopathie.

Diese Inkongruenz zwischen serumchemischen und morphologischen Befunden unterstreicht die Notwendigkeit, die histologische Untersuchung des Knochengewebes für die Frühdiagnostik der renalen Osteopathie heranzuziehen.

EINFÜHRUNG

Knochenveränderungen im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz sind seit Jahrzehnten bekannt und werden im deutschsprachigen Schrifttum als "renale Osteopathie" (63) bezeichnet, während sich im englichen Schrifttum der 1943 von LIU und CHIU (39) geprägte Begriff "renal osteodystrophy" eingebürgert hat.

Die klinischen Symptome der Erkrankung sind uncharakteristisch und werden zumeist von den übrigen Erscheinungen der Urämie überdeckt. Unbestimmte Muskelverspannungen und ziehende Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule wurden häufig als rheumatische Beschwerden fehlgedeutet (46, 57).

Selten wurden in der Vergangenheit heftige Knochenschmerzen, Knochenverbiegungen oder Spontanfrakturen beobachtet, welche eine orthopädische Behandlung erforderten, zumal urämische Patienten nur kurze Zeit überlebten und die Schwere der Skelettveränderungen von der Dauer der Niereninsuffizienz abzuhängen scheint (63). Vor allem mit steigender Lebenserwartung der Nierenkranken durch die Ermöglichung der langfristigen Dialysebehandlung führen die nephrogenen Knochenveränderungen häufiger zu klinischen Symptomen (61).

So schätzen KLEEMAN und Mitarb. (34) die Häufigkeit der renalen Osteopathie bei schwerer Niereninsuffizienz auf 25 %, unter Dauer-Dialyse hingegen auf über 80 % der Patienten.

Der Anteil der Patienten mit Beschwerden (Knochenschmerzen, extraossäre Verkalkungen, Phosphatkalkkonjunktivitis, Gelenkschwellungen beträgt nach RITZ et al. (47) an deutschen Dialysenzentren zwischen 26 und 39 % und scheint in Großbritannien noch höher zu liegen.

Wenn auch die renale Osteopathie durch zusätzliche Faktoren der Dialyse (Ionenbadkonzentrationen u.ä.) kompliziert wird, liegt die eigentliche Entwicklung der Erkrankung zeitlich im klinisch symptomlosen Intervall.

Deshalb setzt jeder Versuch einer prophylaktischen oder rechtzeitigen Behandlung die frühzeitige Erkennung von Art und Ausmaß der morphologischen Alterationen der Knochenstruktur voraus (53).

Serumchemische Untersuchungen haben sich hierzu als wenig aufschlußreich erwiesen, und die röntgenologischen Befunde - Schädelosteoporose, Acroosteolysen der Clavículae, Compactaspongiosierung und subperiostale Resorption an den Phalangen u.ä. - hängen neben methodisch be-

dingter, verhältnismäßig grober Auflösung als nicht unmittelbares Abbild des Schweregrades der Osteopathie auch noch von anderen Faktoren, z.B. dem Mineralsalzgehalt der Knochen ab (47).

Aus diesen Gründen kann nur die histologische Untersuchung unentkalkten Knochengewebes Aufschlüsse über Frühveränderungen im Sinne der renalen Osteopathie vermitteln, wobei die Anwendung quantitativer Verfahren die Feinheit der Diagnostik verbessert und gleichzeitig vergleichbare Befunde liefert.

Histologie der renalen Osteopathie

Das histologische Erscheinungsbild der renalen Osteopathie ist vielfältig. Obgleich FOLLIS und JACKSON (18) schon 1943 die Osteomalazie als charakteristische Knochenveränderungen beschrieben, richtete ALBRIGHT's Postulat (1), die renale Osteopathie sei im Grunde nichts anderes als eine Ostitis fibrosa, für lange Zeit das Augenmerk der Untersucher bevorzugt auf fibrosierende und osteoklastäre Prozesse.

Heute wird am häufigsten die renale Osteomalazie beob-

achtet, die durch eine vermehrte Menge unverkalkter Knochengrundsubstanz - Osteoid - gekennzeichnet ist. Der Befund ähnelt weitgehend der Osteopathie im Rahmen einer Rachitis oder einer auf Vitamin D-Mangel beruhenden Osteomalazie (60).

Begleitend tritt zumeist neben der Osteomalazie eine in ihrem Schweregrad erheblich variierende Fibrosteoklasie auf (17, 46, 59), wobei eine stärkere Zunahme von Fasergewebe besonders im Endstadium einer renalen Insuffizienz vorzukommen scheint. Der Knochenumbau soll häufig durch das Auftreten von Faserosteoid und gelegentlich durch Faserknochen gekennzeichnet sein (8).

Von dieser Mischgruppe wird von STANBURY (59) noch ein Kollektiv mit reiner Ostitis fibrosa bei starker Erhöhung harnpflichtiger Substanzen abgetrennt.

Eine Osteosklerose mit Vermehrung der Knochenmasse wird im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz seltener beobachtet und soll vor allen Dingen in den Wirbelkörpern lokalisiert sein (31). Ein häufigeres Vorkommen der Osteosklerose bei Kindern wird diskutiert (24, 26).

UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

1. Patientengut und Krankenblattangaben

Das von uns untersuchte Patientengut umfaßt ein Kollektiv von 18 Personen unterschiedlicher Nierenerkrankungen (Tab. 2). Ein besonders schwerer Verlauf einer renalen Osteopathie bei einem jugendlichen Patienten wird gesondert dargestellt (Tab. 18).

Als Leitparameter für den Schweregrad der renalen Funktionseinschränkung wurden die Serum-Kreatinin-Konzentrationen gewertet. Außerdem wurden die Harnstoff N-Konzentrationen im Serum und die Ergebnisse der ^{51}Cr-EDTA-Clearances als Ausdruck der Einschränkung der glomerulären Filtration herangezogen. Als weitere Parameter wurden die Plasmakonzentrationen an Calcium, anorganischem Phosphat, Eiweiß und alkalischer Phosphatase, die Ergebnisse der Säure-Base-Bilanz nach Astrup sowie die Dauer der Erhöhung harnpflichtiger Substanzen im Serum berücksichtigt (Tab. 3 a - c, 4).

Die Gruppe nierengesunder Patienten umfaßt 15 Personen, welche aus anderen Gründen in unserer Klinik untersucht wurden (Tab. 1) und keine Knochenveränderungen aufwiesen.

Altersmäßig waren beide Kollektive vergleichbar (Durchschnittsalter in beiden Kollektiven ca. 55 Jahre). Alle Angaben beruhen auf den zugehörigen Krankenblättern.

2. Gewinnung und Aufarbeitung des Biopsiematerials

Nach ausgiebiger Lokalanaesthesie wurden bei allen von uns untersuchten Patienten aus dem Beckenkamm-3 Querfinger proximal der Spina iliaca anterior superior - Knochengewebsproben nach der von BURKHARDT (12) beschriebenen Methode entnommen:

Fingerbreite Incision über der Entnahmestelle - Scarification der Beckenkammaponeurose - Aufsetzen eines Führungstrichters - Entfernung der Gewebe am Trichtergrund - unter Trichterführung Ausbohren eines ca. 4 x 18 mm großen Gewebszylinders mittels einer motorgetriebenen Hohlfräse (Institut Dr. R. Straumann, Waldenburg bei Basel/Schweiz) - Entnahme des Knochengewebszylinders mit einer Faßzange - Blutstillung, Wundverschluß.

Die weitere Verarbeitung erfolgte ebenfalls nach dem von BURKHARDT (11, 12) angegebenen Verfahren:

Unmittelbar nach der Entnahme Einbringen der Spongiosazylinder in eine frisch angesetzte Fixierlösung, bestehend aus Formaldehyd sol. pur. 35 %, Me-

thanol absol. pur., isoton. Glucoselösung o,o67 mol, Phosphatpuffer pH 7,4; Verweildauer 16 - 2o Std. - Entwässerung in 6 Portionen Methanol absol. pur. über 24 Std. unter Verschluß. - Überführen der Proben und des Einbettungsgemisches aus monomerem, entstabilisiertem Methacrylsäure-Methylester, Plastoid-N und Benzoylperoxyd in Weithals-Gläschen (verschlossen!) - 5maliger Austausch des Gemisches in 7 Std. - Gläschen offen evakuieren (Dehydrierung und Gaskeimentfernung) - Gläschen unter Lichtschutz 12 Std. lang stehen lassen (Zimmertemperatur) - Auspolymerisieren im Wasserbad (5o min bei 34° C, 24 Std. bei 45° C) - Oberflächentrocknung im Wärmeschrank.

Von jedem der in diesem Prozeß entstandenen glasklaren Kunstharzblöckchen, welche die durchtränkten Biopsieproben umhüllen, wurden mit einem Hartschnittmikrotom (Fa. Jung, Typ 113o) jeweils 4 etwa 3 µ dicke Schnitte in verschiedenen Tiefen (Abstand mindestens 4o µm) abgetragen. Die unentkalkten histologischen Schnitte wurden nach MASSON-GOLDNER (23, 5o) in der von BURKHARDT (11) modifizierten und auf die Methacrylateinbettung abgestimmten Weise gefärbt.

Auf eine der Acrylateinbettung vorausgehenden Stückfärbung in basischem Fuchsin nach SCHENK (51), die u.a. eine besonders gute Abgrenzbarkeit der Knochenzellen dem Mark gegenüber gewährleisten soll, mußte verzichtet werden, da das Biop-

siematerial über die Untersuchungen in dieser Arbeit hinaus im Rahmen einer hämatologischen Diagnostik noch weiteren Färbungen unterworfen wurde.

Es resultierte folgendes Färbeergebnis: Unentkalkter Knochen stellte sich grün dar; Osteoid, Osteoblasten und Osteoklasten erschienen in roter Farbe.

3. Meßmethodik

Die quantitative Auswertung der Knochengewebsschnitte erfolgte nach einem Punkt-Schnittpunkt-Zählverfahren mit einem von MERZ (4o) entwickelten Integrationsokular (Fa. Wild, Heerbrugg/Schweiz).

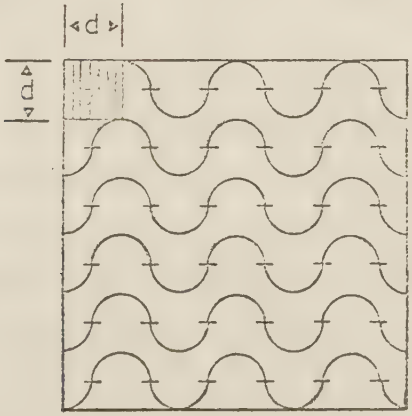


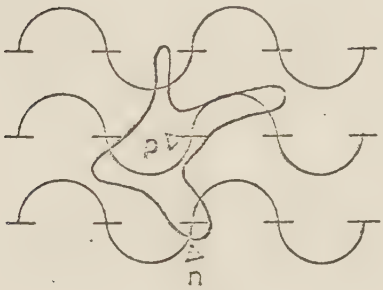
Abb. 1 · Testfeld nach Merz

Dieses speziell der Knochenhistologie angepaßte Meßokular enthält ein quadratisches Testfeld (Abb. 1), welches sich beim Mikroskopieren auf den Spongiosaschnitt projiziert (Abb. 2, I). 36 Meßpunkte sind in gleichen Abständen regelmäßig (6 Reihen zu je 6 Punkten) angeordnet. Mit diesem Punktgitter ist ein System von 36 Halbkreiswellen derart kombiniert, daß jeweils zwei benachbarte Punkte eine Kreishälfte begrenzen.

Ein Gewebsschnitt stellt unter Vernachlässigung der geringen Schichtdicke eine zweidimensionale Stichprobe aus einem dreidimensionalen Körper (hier der Beckenkammspongiosa) dar. Volumina sind als Flächen, Oberflächen als Umrisse abgebildet. Nach den Berechnungen von DELESSE (13 zit. n. MÆRZ, 4o) ist es nun erlaubt, umgekehrt von bekannten Schnittflächen und Umrißlinien auf Volumen und Oberfläche der zugrunde liegenden Struktur rückzuschließen.

Die Bestimmung der Schnittflächenausdehnung in den untersuchten Präparaten erfolgte mit dem Gitternetz des oben beschriebenen Okulars. Jeder Meßpunkt p repräsentiert eine quadratische Flächeneinheit (d^2), deren Kantenlänge d dem Abstand zweier Punkte entspricht. Aus der Summe der auf die interessierenden Strukturen entfallenden Treffer, bezogen auf die Ge-

Abb. 2 Anwendung der Punkt-Schnittpunktzählmethode



samtmeßfläche (= Zahl der möglichen Treffer = Anzahl der untersuchten Testfelder x 36), läßt sich der relative Flächenanteil und - gemäß dem Prinzip von DELESSE - der relative Volumenanteil bestimmen.

Die Ausmessung der Umrißlinienlänge erfolgte analog zur Bestimmung der relativen Schnittflächenausdehnung. Gezählt wurden die Punkte n, die sich aus der Überschneidung der Halbkreiswellen des Testfeldes mit der Begrenzung der zu untersuchenden Struktur ergaben.

Da durch die Halbkreiswellen auch bei mehr oder weniger gerichteten Trabekelformationen die Zufälligkeitsbedingungen der Überschneidung gewährleistet ist (4o), konnte auf das bisher übliche

häufige Drehen des Okulars bei der Messung verzichtet werden.

In jedem der 4 pro Patient angefertigten unentkalkten Schnitte wurden 15 Testfelder ausgewertet, das sind 6o Testfelder pro Patient mit insgesamt 2 16o möglichen Flächentreffern.

Da corticalisnahe Spongiosatrabekel in Dicke, Ausrichtung und Oberflächengestaltung von der homogeneren tieferen Spongiosa abweichen, beschränkten wir zur Gewinnung reproduzierbarer Werte unsere Messungen auf corticalisfernere Präparatbereiche.

Aus den Treffersummen (Tab. 21 - 28) wurden nach den von MERZ (4o) angegebenen Formeln Volumina und Oberflächen bestimmt:

Volumenformel: $p \times d^2 \times 1\ mm$

Oberflächenformel: $n \times d \times 1{,}273$

p = Treffersumme; n = Schnittpunktsumme; d = Maschenweite = Abstand von Punkt zu Punkt.

Alle Werte wurden für eine Schichtdicke von 1 mm kalkuliert. Zur Oberflächenberechnung fand der von HENNIG (27) angegebene Korrekturfaktor für zufällig gerichtete Strukturen Verwendung.

Nach Vorversuchen mit verschiedenen Objektivvergrößerungen bewährte sich uns - wie auch MERZ und SCHENK (41, 42) - ein 16fach vergrößerndes (Plan-) Objektiv. Schwächere oder stärkere Vergrößerungen, wie sie andere Autoren verwandten, erschweren einerseits die Detailerkennung und erfordern andererseits zur Erzielung der ausreichenden Stichprobe eine unverhältnismäßig hohe Testfeldanzahl.

In der von uns gewählten Meßanordnung (Objektiv 16 x, Integrationsokular 1o x) betrug die Gesamtvergrößerung 16o x, die Maschenweite (d) o,1o2 mm und die pro Patient ausgemessene Präparatfläche ca. 22,5 mm^2.

4. Meßparameter

Renale Osteopathien sind durch eine Osteomalazie infolge einer Vitamin D-Stoffwechselstörung einerseits und durch die Auswirkung eines sekundären Hyperparathyroidismus andererseits gekennzeichnet. Charakteristische Veränderungen an der Beckenkammspongiosa im Sinne beider metabolischer Alterationen galt es zu erfassen.

a) Flächentreffer (p) und Schnittpunkte (n)

Es wurden die auf Osteoidsäume und auf Trabekelflächen entfallenden Treffer (p) ausgezählt, wobei wir zwischen

Trabekeltreffern auf ausreichend mineralisierte (in der Goldner-Färbung grün) und solchen auf untermineralisierte Bezirke (in der Goldner-Färbung rötlich bis rot) unterschieden.

Weiterhin wurden die Schnittpunkte des Testwellennetzes mit den Trabekelbegrenzungslinien bestimmt, die wir in Osteoidsäume (in ihrer Gesamtheit; in "aktive", osteoblastenbedeckte Säume), in Howshipsche Lakunen (in ihrer Gesamtheit; in "passive", osteoklastenfreie und "aktive", osteoklastenhaltige Lakunen) und in Tunnelierungen aufgliederten. Die Tunnelierungen wurden in Abbauzonen (osteoklastenbesetzt), Anbauzonen (osteoblastenbesetzt), ruhendes Osteoid und indifferente Knochenoberflächen differenziert.

b) Abgeleitete Strukturgrößen

Es wurde im wesentlichen auf von MERZ und SCHENK (4o, 41, 42, 56) - in anderem Zusammenhang - publizierte Strukturparameter zurückgegriffen, welche wir den Erfordernissen unserer Fragestellung anpaßten.

Die Trabekelmasse, untergliedert in Saumosteoid, ausreichend und untermineralisierte Anteile, wurde als

Teilmenge des Gesamtmeßvolumens (ca. 22, 47 mm^3), d.h. als "Volumetrische Dichte" angegeben. Dieselben Parameter wurden ebenfalls als prozentuale Trabekelzusammensetzung bestimmt.

Die mittlere Osteoidsaumdicke (mOSD) wurde aus dem Quotienten Osteoidsaumvolumen (mm^3/cm^3) x 1 000/ Osteoidsaumoberfläche (mm^2/cm^3) berechnet.

Osteoidbedeckte (OS) und von aktiven Osteoblasten bedeckte Trabekeloberfläche ("aktives Osteoid", aOS) sowie der Anteil der Howshipschen Lakunen (in ihrer Gesamtheit (HL), aktive (aHL), passive (pHL) Lakunen) wurden in Prozenten der gesamten ausgemessenen Trabekeloberfläche angegeben.

In gleicher Weise wurde mit dem Anteil von Tunnelierungen, dem Anteil aktiv osteoklastär tunnelierender Prozeße ("aktive Dissektionen", aRT) und dem Anteil der Gesamtfläche aktiv osteoklastärer Resorption (aR = aHL + aRT) an der Trabekeloberfläche verfahren.

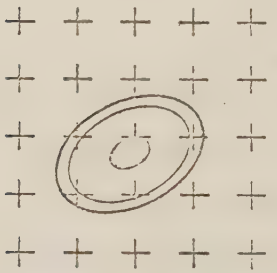
Die aktiven Howshipschen Lakunen wurden in Prozenten aller ausgemessenen Howshipschen Lakunen (aHLx100/HL), die Oberflächenzusammensetzung der Tunnelierungshöhlen in Prozenten der Tunnelierungsgesamtoberfläche aufgeführt.

Die "Spezifische Trabekeloberfläche" (S/V) berechneten wir aus dem Verhältnis der Trabekeloberfläche (mm^2) zum Trabekelvolumen (mm^3).

c) Schnittflächenbestimmung osteocytärer Lakunen

Im Gegensatz zu MEUNIER et al. (43) bestimmten wir die mittlere Schnittflächenausdehnung osteocytärer Lakunen (vgl. auch: 6) - wie unsere übrigen Meßparameter - nach einem (modifizierten) Punktzählverfahren (Abb. 3).

Abb. 3 Schnittflächenmessung osteocytärer Lakunen



Ausschnitt aus der Integrationsplatte IV von Zeiss

Da osteocytäre Lakunen außerordentlich klein sind, benötigt man zur Bestimmung ihrer Fläche eine hohe Vergrößerung sowie ein sehr engmaschiges Meßgitter. Aus diesem Grunde mikroskopierten wir mit einem 100-fach vergrößernden Ölimmersionsobjektiv und einer 10fachen Okularvergrößerung. Als Testgitter verwandten wir die Integrationsplatte IV der Fa. ZEISS/ Oberkochen. Ihre Netzkonstante d (= "Maschenweite") wurde mittels eines Objektmikrometers geeicht und betrug in der obengenannten Anordnung $3{,}366 \times 10^{-3}$ mm. Jeder Testpunkt vertritt das Quadrat der "Maschenweite", d.h. $d^2 = 11{,}32956 \times 10^{-6}$ mm^2 oder umgerechnet 11,33 u^2.

Da auf eine Lakune, abhängig von ihrer Lage zum Integrationsgitter, unterschiedlich viele Meßpunkte entfallen können, ist die Zufälligkeit der Treffer ein unabdingbares Postulat, um eine Beeinflussung der Meßergebnisse nach Möglichkeit auszuschließen.

Diese Forderung läßt sich erfüllen, indem man mittels eines Kreuztisches die Lakune, die ausgemessen werden soll, an eine beliebige Stelle des Gesichtsfeldes schiebt und dann mit einem Okularrevolver die Integrationsplatte in den Strahlengang einschaltet.

Pro Patient wurden 5o osteocytäre Lakunen ausgemessen. Ihre mittlere Fläche ist in Tabelle 13/14 angegeben.

d) Fibrosierende Prozesse

Fibrosierende Prozesse wurden an nach GOMORI (11,46) gefärbten Schnitten nach einem neu erstellten beschreibenden Klassifikationsschema semiquantitativ-wertend erfaßt. Die Beurteilungskriterien sind in den Tabellen 19 und 2o und den Abbildungen XIII - XVI dargestellt.

e) Faserosteoid und Faserknochen

Die Untersuchung auf das Vorhandensein von Faserosteoid und Faserknochen wurde qualitativ im polarisierten Licht bei allen Patienten an unentkalkten, nach Goldner gefärbten Schnitten durchgeführt (Tab. 19, 2o, Abbn. V - VIII).

5. Fehlerabschätzung und statistische Auswertung

a) Fehlerabschätzung

Über die mathematischen Grundlagen der Fehlerberechnung bei der Punktzählmethode unterrichtet die Arbeit von HENNIG (27).

Unter Annahme einer zufälligen Verteilung der gemessenen Strukturen innerhalb der Stichproben wurde nach den von SCHAEFER (51) angegebenen Formeln ein Diagramm (Abb. 4) berechnet, aus dem sich der meßtechnische relative Fehler des Einzelwertes abschätzen läßt.

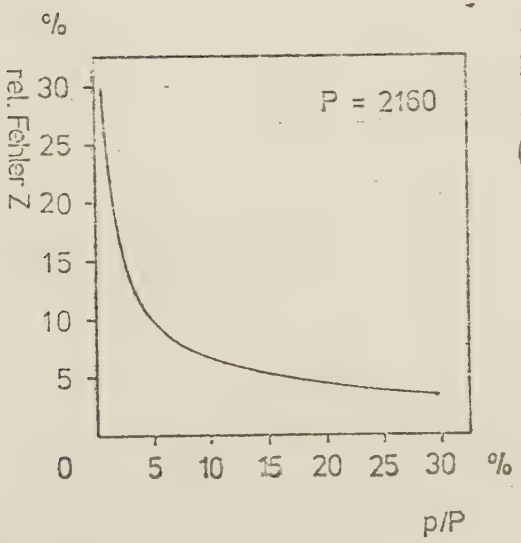


Abb.4
Relativer Fehler des Einzelwertes (Punktzählmethode)

Die relative Standardabweichung der bei der Schnittpunktzählmethode gewonnenen Werte läßt sich aus einem von MERZ (4o) empirisch erstellten Schaubild entnehmen (Abb. 5).

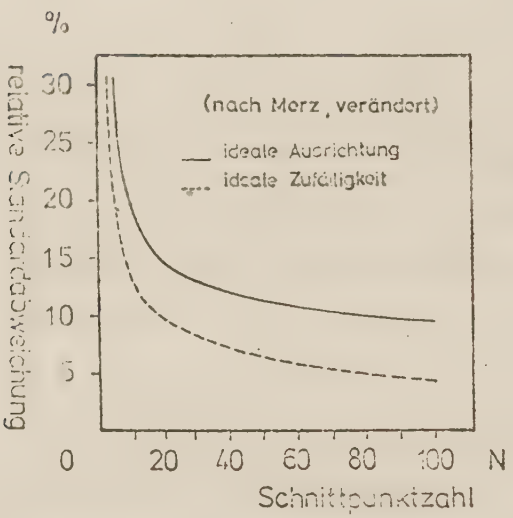


Abb.5
Relative Standardabweichung (Schnittpunktzählmethode)

Die Fehlerbreite der Schnittflächenbestimmung osteocytärer Lakunen wurde in einem Modellversuch größenordnungsmäßig bestimmt:

Im Rahmen einer vorläufigen Testung an mehreren Patienten wurde die Trefferspanne abgeschätzt, die bei Lakunen verschiedener Größe auftritt. Sie umfaßte den Bereich von 1 - 13 Treffern pro Lakune.

Als Äquivalent osteocytärer Lakunen wählten wir im Modell zehn Ellipsen unterschiedlicher Größe, aber bekannten, rechnerisch bestimmten Flächeninhalts. Aufgetragen auf transparentem Papier wurden diese Ellipsen über einem gezeichneten Testfeld blind verschoben. Die Maschenweite d des Testfeldes wurde so gestaltet, daß analog den realen Verhältnissen auf die Ellipsen zwischen 1 und 13 Treffern entfielen (Abb. 6).

Jede Ellipse wurde 5omal ausgemessen. Dieser Wert entspricht der Anzahl artefaktarmer osteocytärer Lakunen pro Patient, die uns zur Messung geeignet erschienen.

Da aber in unseren Biopsiepräparaten stets eine Kombination von Lakunen unterschiedlicher Ausdehnung angetroffen wird, Lakunen einer bestimmten Größenkategorie also immer in einer Häufigkeit < 5o vorliegen, wurde jede Ellipsenkategorie in Gruppen zu 1, 2, 3, 4, 5, 1o, 15, 2o, 25, 3o, 35, 4o, 45 und 5o Messungen unterteilt und ihre jeweilige Abweichung vom "wahren" Flächenwert untersucht.

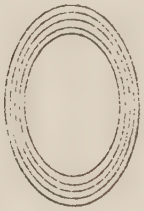
Die Ergebnisse des Experimentes sind graphisch in Abb. 7 dargestellt. Sie zeigen, daß die Genauigkeit der Messungen einerseits mit der Anzahl der ausgemessenen Lakunen innerhalb einer Größenkategorie (Kurven I, II, III), andererseits aber auch mit der Anzahl der ausgemessenen La-

kunen überhaupt zunimmt (Kurve III). Je größer die Lakunenflächen sind, um so geringer ist die Abweichung vom "wahren" Wert. Bei sehr kleinen Lakunen in geringer Anzahl können sehr hohe Abweichungen auftreten, die den Gesamtfehler der Messung jedoch nur wenig vergrößern, da sie bei einer Gesamttrefferzahl von ca. 2oo auf die osteocytären Lakunen pro Patient kaum ins Gewicht fallen.

Abb.6 Modellversuch zur Schnittflächenbestimmung osteocytärer Lakunen

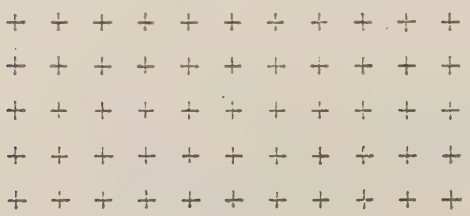
Testellipsen:

Nr. 1 - 5



Nr. 6 - 10

Testfeld (Ausschnitt):



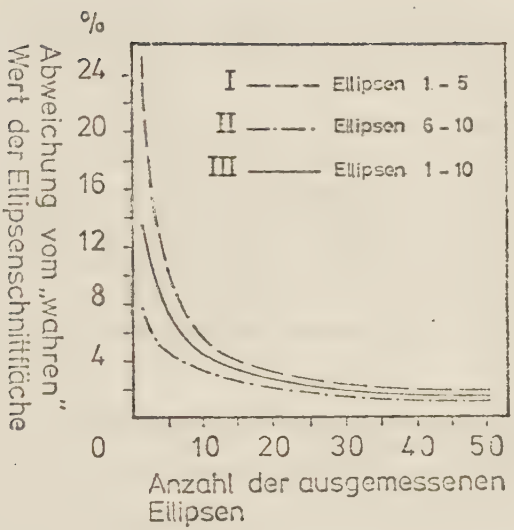


Abb.7
Fehlerschätzung zur Schnittflächenbestimmung osteocytärer Lakunen. (Modellversuch)

Wie aus Abb. 7 ersichtlich, muß man nach unserem Modellversuch eine mittlere Abweichung vom richtigen Meßwert im Größenbereich von etwa 5 % erwarten. Dieser Fehler dürfte sich bei mikroskopischer Messung durch Artefakte und daraus resultierende fragliche Treffer um weitere 5 % auf insgesamt ca. 10 % erhöhen.

Die von uns angewandte Schnittflächenbestimmung ist also ausreichend genau, um eine Vergrößerung osteocytärer Lakunen im Sinne einer erhöhten klastischen Aktivität anzuzeigen.

b) Statistische Auswertung

Es wurden folgende Kollektive untereinander auf signifikante Unterschiede verglichen:

- Kollektiv der nierengesunden Patienten (NG)
- Kollektiv der nierenkranken Patienten 1 - 1o (NKI; Serumkreatininkonzentration unter 3 mg%)
- Kollektiv der nierenkranken Patienten 11 - 18 (NK II; Serumkreatininkonzentration über 3 mg%).

Da wegen des geringen Umfanges der einzelnen Kollektive die Art der Verteilungsfunktion nicht zu sichern war, kam der verteilungsunabhängige WILCOXON-Test für Stichproben (15) zur Anwendung. Alle $p > 0{,}02$ wurden als nicht signifikant (n.s.) angesehen.

Die Abkürzungslegenden für die einzelnen Parameter finden sich in den zugehörigen Wertetabellen. Die errechneten Signifikanzen sind in Tab. 17 angegeben.

Die in Abbn. 9 - 13 dargestellten Korrelationen, sowie alle empirischen Mittelwerte und Standardabweichungen (Tab. 5 - 16) wurden mit Hilfe des elektronischen Olivetti-Programms 2o1 ermittelt.

ERGEBNISSE

Eine Synopsis der wesentlichen Befunde findet sich in den Tabellen "Beckenkammorphometrie" A und B.

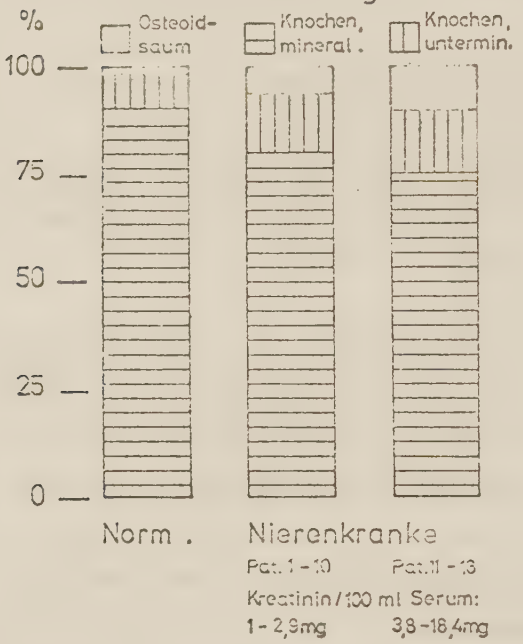
Alle Einzelwerte sind aus den Tabellen 5 - 16 sowie aus den Abbildungen 8 - 13 zu ersehen. Die Gruppe der nierenkranken Patienten 1 - 10 (Serumkreatininkonzentration unter 3 mg%) wird im folgenden als NK I, die Gruppe der Patienten 11 - 18 (Serumkreatininkonzentration über 3 mg%) als NK II bezeichnet.

Die volumetrischen Dichten der Trabekel in ihrer Gesamtheit wie auch ihres als ausreichend mineralisiert zu betrachtenden Anteils zeigten weder in NK I noch in NK II signifikante Veränderungen.

Die volumetrische Dichte der unterminerälisierten Trabekelbezirke war in NK I und NK II deutlich vermehrt, wobei NK II gegenüber dem Normalkollektiv eine deutlichere Signifikanz aufwies. Zwischen NK I und NK II ließen sich keine signifikanten Unterschiede aufdecken.

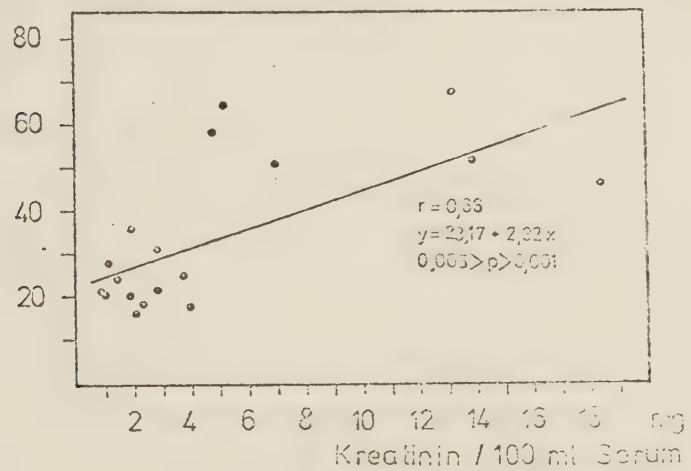
Die volumetrische Dichte der Osteoidsäume zeigte eine ausgeprägte Tendenz, mit steigendem Schweregrad der Niereninsuffizienz (Leitparameter: Serumkreatinkonzentration) ebenfalls zuzunehmen. Zwischen allen Kollektiven waren die Differenzen signifikant.

Abb. 8 Prozentuale Trabekel - zusammensetzung



Die Analyse der prozentualen Trabekelzusammensetzung ließ eine - bei Untersuchung der entsprechenden volumetrischen Dichten maskierte - Abnahme der mineralisierten Trabekelareale gegenüber dem Kollektiv nierengesunder Patienten erkennen, die sich auch statistisch sichern ließ. Eine weitere mittlere Abnahme ausreichend mineralisierter Bezirke von NK I zu NK II erwies sich als nicht signifikant.

Abb.9 Beziehung Osteoidausdehnung / Kreat[illegible]konzentration



Die unterminerälisierten Trabekelareale waren in NK I und NK II dem Normalkollektiv gegenüber vermehrt, zeigten von NK I zu NK II jedoch keine Progredienz.

Der prozentuale Anteil der Osteoidsaummasse am Trabekelvolumen nahm in NK I und NK II - analog der volumetrischen Dichte desselben Parameters - signifikant zu.

Die Osteoidsäume waren im Mittel (mOSD) gegenüber den Nierengesunden signifikant verbreitert, im Kollektiv NK II mehr als in NK I. Doch war der Unter-

Abb.10 Beziehung aktive Resorption / Harnstoff-N-Konz.

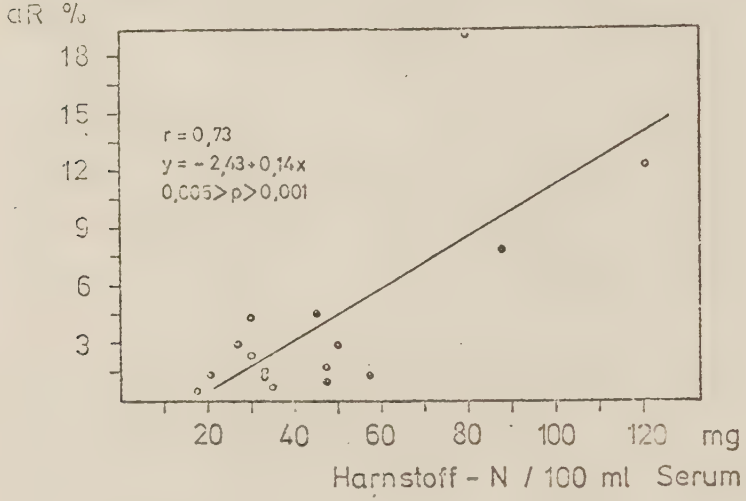
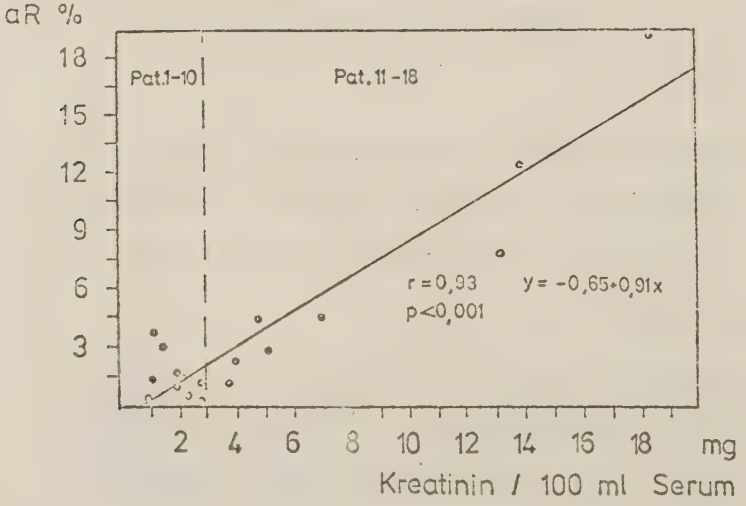


Abb.11 Beziehung aktive Resorption / Kreatininkonzentration



schied zwischen den beiden Kollektiven der Nierenkranken infolge individuell außerordentlich variierender Werte nicht signifikant.

Die Osteoidsaumausdehnung auf der Trabekeloberfläche (OS) wies mit ansteigender Schwere der Niereninsuffizienz von Kollektiv zu Kollektiv eine statistisch gesicherte Zunahme auf.
Derselbe Befund wurde in bezug auf die Ausdehnung aktiven Osteoids (aOB) erhoben.
Die Relation aOB x 100/OS zeigte bei erheblicher Variabilität von Patient zu Patient keine signifikanten Veränderungen.

Die Ausdehnung Howshipscher Lakunen (HL) war in NK I gegenüber dem Normalkollektiv nicht verändert, der Wert für NK II war hingegen im Vergleich mit den Nierengesunden wie auch mit NK I signifikant vergrößert.

Die aktiven Howshipschen Lakunen (aHL) sowie die relative Gesamtfläche aktiver osteoklastärer Resorption (aR = aHL + aRT) zeigten die gleiche Tendenz wie der Parameter HL, wiesen aber deutlichere Signifikanzen auf.

Die Ausdehnung der osteoklastenfreien, "passiven"

Abb.12 Beziehung Kreatininkonz. / osteocyt. Lakunenfläche

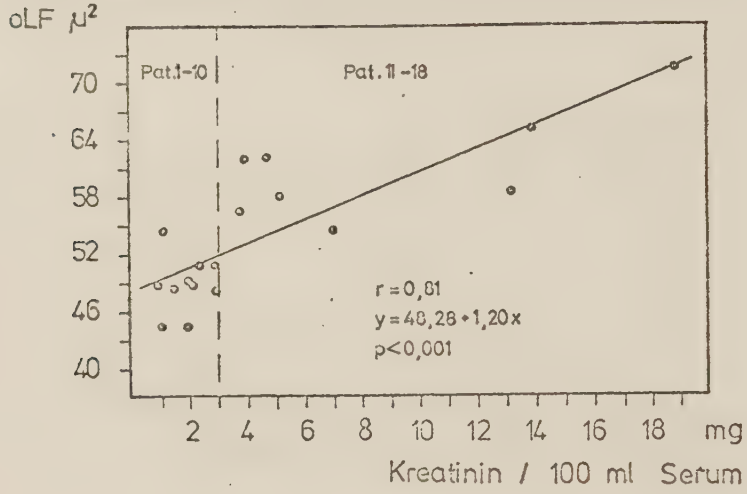
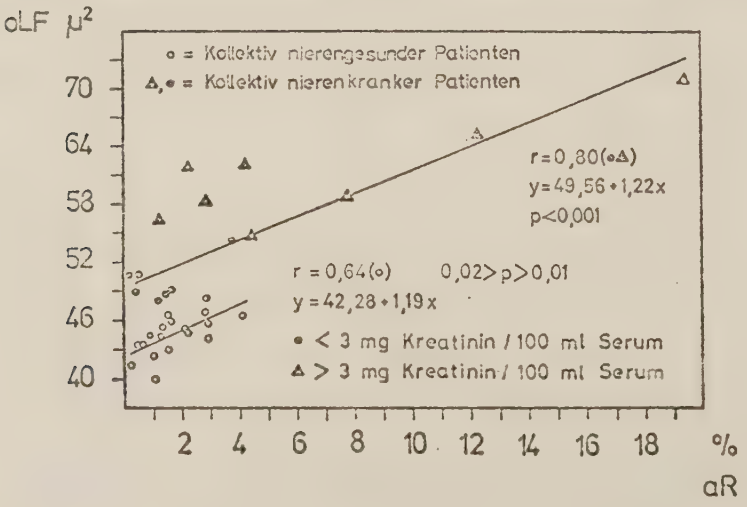


Abb.13 Beziehung osteocyt. Lakunenfläche / osteoklast. Resorption



Howshipschen Lakunen ließ keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Der Index aHL x 100/HL, der den Anteil aktiven Howshipschen Lakunen an der Ausdehnung der Howshipschen Lakunen in ihrer Gesamtheit widerspiegelt, weist bei großer individueller Variabilität nur in NK II eine signifikante Erhöhung auf.

Die mittlere Schnittfläche osteocytärer Lakunen (oLF) war schon in NK I vergrößert und nahm mit ansteigendem Schweregrad der Niereninsuffizienz hochsignifikant zu.

Die Gesamtfläche aktiver osteoklastärer Resorption (aR) und die mittlere Schnittfläche osteocytärer Lakunen (oLF) korrelierten deutlich miteinander (Abb. 13).

Der Anteil tunnelierender Prozesse (63) an der Oberfläche der Trabekel war im Kollektiv der Nierengesunden und in NK I verschwindend gering. Aufgrund des hieraus resultierenden Meßfehlers verzichteten wir auf eine in diesem Falle fragwürdige statistische Analyse. Nichtsdestoweniger läßt sich in der Patientengruppe mit weitergehender Nierenfunktionseinschränkung (NK II) eine deutliche Vermehrung der Tunnelierungen feststellen.

BECKLIKAMI - MORPHOLOGIE (A)

Trabekeloberflächen

Prozentuale Zusammensetzung

		Osteoid-saum (ges.) (1)	aktiver Osteoid-saum (1)	aktiver Osteoid-saum x log Osteoidsaum (ges.)	mittlere Osteoidsaum-dicke (u)	Howship-Lakunen (ges.) (1)	aktive Resorptions-zonen (1)	Osteocytäre Lakunen-schnittfläche (u2)
Nieren-gesunde (NG) n = 15	$\bar{x} \pm s$	14,43 ±6,18	2,29 ±1,53	16,49 ±10,52	5,2 ± 2,2	5,34 ±2,00	1,77 ±1,08	44,4 ±2,0
Nieren-kranke (NK I) n = 10	1	21,15	2,50	14,91	6,3	2,94	0,44	46,9
	2	20,81	3,62	17,39	12,2	3,21	1,34	44,6
	3	28,32	6,33	22,35	8,5	9,97	3,80	54,4
	4	24,13	9,03	37,41	13,8	7,29	2,95	48,3
	5	20,18	4,13	20,45	7,3	4,36	0,92	44,4
	6	35,85	9,00	25,10	28,3	6,78	1,69	49,2
	7	15,92	4,20	26,38	12,8	7,06	1,50	48,7
	8	18,13	4,58	25,26	11,0	3,33	0,63	50,8
	9	22,29	3,55	15,93	13,4	4,73	1,18	48,0
	10	31,44	3,59	11,42	9,1	2,99	0,30	50,8
	$\bar{x} \pm s$	23,82 ±6,23	5,05 ±2,30	21,66 ±7,44	12,3 ± 6,2	5,27 ±2,39	1,48 ±1,12	48,8 ± 2,9
	p^+	0,01	0,01	n.s.	0,01	n.s.	n.s.	0,01
Nieren-kranke (NK II) n = 8	11	25,51	10,71	41,98	22,4	3,06	1,28	56,6
	12	17,86	2,28	12,77	18,8	11,38	2,28	61,9
	13	58,81	24,61	41,85	23,5	10,12	4,36	62,3
	14	64,83	12,47	19,24	13,7	5,73	2,86	58,2
	15	51,48	10,06	19,54	8,3	7,50	4,53	54,6
	16	68,73	31,87	46,38	12,3	12,35	7,77	58,7
	17	52,06	5,97	11,46	9,2	21,10	12,34	65,3
	18	47,22	9,20	19,49	11,8	32,47	19,44	71,2
	$\bar{x} \pm s$	48,31 ±18,02	13,40 ±9,87	26,59 ±14,32	15,0 ± 5,8	12,98 ±9,56	6,86 ±6,20	61,1 ±5,3
	p^+	0,01	0,01	n.s.	0,01	0,01	0,01	0,01
	p^{++}	0,02	0,02	n.s.	n.s.	0,02	0,01	0,01

p^+ = Signifikanz gegenüber der Gruppe Nierengesunder
p^{++} = Signifikanz gegenüber der Gruppe Nierenkranker (NK I)

Die Oberflächengestaltung der Tunnelierun[illegible] war außerordentlich variabel, jedoch fiel in NK I und NK II eine relative Zunahme osteoider Säume auf. Besonders in NK II findet sich eine resorptive Tätigkeit im Sinne aktiv dissezierender Osteoklasie.

Die spezifische Oberfläche S/V als Anzeige[illegible] einer Aufsplitterung oder Verplumpung (Osteosklero[illegible] der Knochenbälkchen bot durch alle Kollektive hindurch übereinstimmende Mittelwerte dar.

Fibrosierende Veränderungen waren nur diskret vorhanden, lediglich bei einer Patientin (Nr. 13) ließ sich eine erheblich pathologische Faservermehrung nachweisen. Über Schweregrad, Ausdehnung sowie Lokalisation fibrosierender Prozesse unterrichten im einzelnen die Tabellen 19 und 2o.

Bei polarisationsoptischer Untersuchung zeigten die Osteoidsäume lamellären Aufbau. Die Anzahl der Lamellen wechselte, schien aber bei dickeren Säumen vermehrt zu sein. Nur bei einer Patientin konnten wir mit Sicherheit Faserosteoid nachweisen. Verkalkter Faserknochen wurde nicht gefunden.

Die histomorphometrischen Befunde standen im allgemeinen

Trabekelvolumina

		Volumetrische Dichte 1)			Prozentuale Zusammensetzung 2)			Oberflächen/ Volumina 3)	
		mineralisiert (%)	unterminer. mineralisiert (%)	Osteoidsaum (%)	mineralisiert (%)	unterminer. mineralisiert (%)	Osteoidsaum (%)	Volumetr. Dichte (%)	Spezifische Oberfläche (mm²/mm³)
Nierengesunde (NG) n = 15	$\bar{x} \pm s$	15,41 ±3,3o	1,27 ±o,79	o,72 ±o,18	91,17 ±4,52	7,6o ±4,53	1,23 ±o,86	16,9o ±3,49	15,65 ±1,86
Nierenkranke (NK I) n = 1o	1	2o,83	2,92	o,42	86,21	12,o7	1,72	24,17	16,28
	2	14,86	1,81	o,65	85,83	1o,43	3,74	17,32	14,75
	3	19,16	3,15	o,88	82,64	13,57	3,79	23,19	15,74
	4	17,31	1,9o	1,11	85,19	9,34	5,47	2o,32	16,38
	5	12,78	3,o1	o,37	79,o8	18,63	2,29	16,16	15,59
	6	12,5o	2,55	4,49	63,98	13,o3	22,99	19,54	22,68
	7	2o,69	1,85	o,79	88,o9	7,84	3,37	23,33	16,49
	8	11,34	3,19	o,56	75,15	21,17	3,68	15,o9	18,38
	9	12,31	1,9o	o,88	81,59	12,58	5,83	15,o9	19,41
	1o	15,o9	4,77	o,56	73,92	23,36	2,72	2o,42	9,45
	$\bar{x} \pm s$	15,o9 ±3,59	2,71 ±1,92	1,o7 ±1,22	8o,23 ±7,47	14,21 ±5,14	5,56 ±6,2o	19,46 ±3,44	16,52 ±3,41
	p^{+}	n.s.	o,o2	o,o1	o,o1	o,o1	o,o1	n.s.	n.s.
Nierenkranke (NK II) n = 8	11	8,66	2,5o	1,29	69,52	2o,o7	1o,41	12,45	18,19
	12	1o,25	1,81	1,11	84,78	9,42	5,8o	13,17	17,21
	13	17,59	2,64	4,58	7o,9o	1o,63	18,47	24,81	13,34
	14	14,63	2,5o	1,81	77,26	13,2o	9,54	18,94	14,92
	15	17,5o	2,41	1,25	82,71	11,38	5,91	21,16	13,85
	16	13,66	5,23	2,45	63,99	24,51	11,5o	21,34	13,59
	17	11,11	4,54	1,34	65,4o	26,7o	7,9o	16,99	1o,53
	18	19,72	1,48	1,85	85,54	6,43	8,o3	23,o9	14,44
	$\bar{x} \pm s$	14,89 ±3,66	2,89 ±1,31	1,96 ±1,15	75,o1 ±8,71	15,29 ±7,49	9,7o ±4,o8	19,74 ±3,84	15,26 ±1,82
	p^{+}	n.s.	o,o1	o,o1	o,o1	o,o2	o,o1	n.s.	n.s.
	p^{++}	n.s.	n.s.	o,o1	n.s.	n.s.	o,o1	n.s.	n.s.

1) % des Gesamtmeßvolumens;
2) % des Gesamttrabekelvolumens;
3) der Gesamttrabekel

in keinem engeren Zusammenhang zu den se[illegible]chemischen Laborwerten (Tab. 3 a - 3 c). Lediglich [illegible] Serumkreatininkonzentrationen wiesen eine lockere [illegible]rrelation zur Osteoidausdehnung auf den Trabekeloberflächen (Abb. 9) sowie eine deutliche Korrelation [illegible] den osteocytären Lakunenflächen (Abb. 12) und den [illegible]eoklastenbesetzten Resorptionsflächen auf (Abb. 11). [illegible]ine wesentlich unsichere Korrelation bestand zwischen den osteoklastenbesetzten Resorptionsflächen und den Serum-Harnstoff N-Konzentrationen (Abb. 10).

Kasuistik

Gegenüber den oben beschriebenen, verhältnismäßig diskreten Knochenveränderungen seien die Befunde eines Patienten mit besonders ausgeprägter renaler Osteopathie herausgestellt, die eindrucksvoll dokumentieren, zu welcher Schwere sich die ossären Alterationen entwickeln können.

Es handelt sich um den 17jährigen Patienten T.C., der wegen seines jugendlichen Alters nicht in die statistisch ausgewerteten Kollektive (Durchschnittsalter: 55 Jahre) aufgenommen werden konnte.

Nierenerkrankung: Eine seit mehr als 5 Jahren bestehende, durch Nierenbiopsie gesicherte, interstitielle Nephritis.
Laborwerte: Kreatinin i.S.: 9,1 mg/100 ml; Harnstoff N i.S.: 116 mg/100 ml; Gesamtprotein i.S.: 6,6 g/100 ml; Calcium i.S.: 4,7 mÄq/L; anorganisches Phosphat: 8,0 mg/100 ml. Leichte metabolische Azidose.
Klinischer Skelettbefund: Deutliche X-Beinstellung mit Gangunsicherheit.
Röntgen-Skelett-Status: Generalisierte Reifungsstörung, Rachitiszeichen (Epiphysiolysen, Kartenherzbecken); Nebeneinanderbestehen sklerosierender und osteoporotischer Veränderungen.

Mit den Röntgenbefunden standen die Ergebnisse der Beckenkammmorphometrie (Tab. 18) in ausgezeichneter Übereinstimmung:

Es fanden sich stark rarefizierte Spongiosabälkchen, die zu einem Viertel aus osteoider Substanz aufgebaut waren. Trotz erheblicher Anbautätigkeit - nahezu die Hälfte der Trabekeloberfläche war dicht mit aktiven, hochprismatischen Osteoblasten besetzt - führte eine ausgeprägte Osteoklasie (Abbn. VII, VIII), großenteils dissezierender Art, zu einer weitgehenden Aufspaltung der Knochenbälkchen, deren "Ruinen" häufig in Fasermassen eingebettet lagen (Abb. XVI). Die Osteocytenlakunen waren stark vergrößert (Abb. XX). An einer Stelle konnten wir in den Faserstraßen eine Faserknochenbildung feststellen (Abb. VII, VIII).

Dieser Befund, in dem Osteomalazie und alle Anzeichen eines erheblichen Hyperparathyroidismus nebeneinander bestanden, stellt das fortgeschrittenste Stadium einer renalen Osteopathie dar, das wir bisher beobachten konnten.

DISKUSSION

1. Aussagekraft der Meßwerte

Ist eine quantitative Auswertung so kleiner Stichproben, wie sie bei einer Beckenkammbiopsie anfallenden Bohrzylinder darstellen, repräsentativ für das ganze Skelett?

Es ist von den üblichen Röntgenuntersuchungen (Beckenübersichts-, Schädel-, LWS-Aufnahmen u.a.) allgemein bekannt, daß sich eine Verminderung der Spongiosadichte oder des Kalksalzgehaltes in verschiedenen Bereichen des Knochensystems durchaus unterschiedlich deutlich manifestieren kann. Veränderungen der statischen Belastung und Alterseinflüsse führen auch beim Gesunden zur Umorganisation der Spongiosastruktur, die schon zwischen den einzelnen Skeletteilen weitgehende physiologische Dichteunterschiede aufweist.

Ist es also sinnvoll, an einem derart inhomogenen Gewebe die Auswirkungen metabolischer Veränderungen am Knochensystem, wie sie im Gefolge einer Nierenfunktionseinschränkung auftreten, näher studieren zu wollen?

Die Entnahme zahlreicher Spongiosaproben an differenten Körperstellen verbietet sich aus Gründen psychi-

scher und physischer Belastung des Patienten, während die einzelne Beckenkammbiopsie z.T. weniger belastend als eine Sternalpunktion empfunden wird (3o). Die Kombination der Beckenkammbiopsie mit einem röntgenologischen Skelettstatus führt bei fortgeschrittener Osteopathie (besonders unter Hämodialyse, 47) zu einer Verbesserung der Diagnostik, läßt jedoch bei geringgradigen (mikroskopischen) Skelettveränderungen keine zusätzlichen Aufschlüsse erwarten.

Beschränkt man aber seine morphologischen Untersuchungen auf an definierter Stelle entnommenes Spongiosamaterial, so lassen sich - wie die Erfahrung zeigt - sowohl in der Serie als auch bei verschiedenen Untersuchern unter Anwendung äquivalenter Integrationsverfahren vergleichbare Ergebnisse erzielen.

Als Entnahmeort hat sich der Beckenkamm bewährt, dessen normale Spongiosahistologie in Abhängigkeit vom Lebensalter durch MERZ und SCHENK (41, 42, 56) unter Anwendung quantitativer Verfahren grundlegend erforscht wurde. Dadurch entstanden Bezugsgrößen, mit denen sich pathologische Befunde vergleichen lassen.

Obgleich wir unsere Untersuchung nur auf eine geringe Anzahl nierengesunder Vergleichsperso-

nen stützen konnten, so erwiesen sich d.. mittleren Meßwerte der von uns gewählten Parameter durchaus im Einklang mit - soweit vorhanden - entsprechenden Angaben von MERZ und SCHENK (41, 42, 56), RITZ (47), MEUNIER et al. (43), GARNER und BALL (22) sowie ELLIS und PEART (16)

Daß durch Integration gewonnene morphometrische Ergebnisse den wirklichen Verhältnissen entsprechen, wurde von ELLIS und PEART (16) durch Vergleich mit einem direkten quantitativen Verfahren eindeutig bewiesen. Wesentlich ist allerdings eine von Patient zu Patient möglichst geringe Variation am Ort der Entnahme, weil auch im Beckenkamm selbst die Spongiosadichte gewisse Unterschiede aufweist (16).

Da die azotämische Situation auf den ganzen Körper einwirkt, kann man überall am Skelett Stimuli zur Ausbildung einer renalen Osteopathie erwarten, die jedoch lokalspezifisch eine mehr oder weniger eindrucksvolle Ausprägung finden mag (2).

Die erhaltenen Meßergebnisse lassen sich also nicht ohne weiteres auf das ganze Skelettsystem übertragen, stellen aber im Vergleich mit auf ähnliche Weise gewonnenen und untersuchten Spongiosaproben einen gut verwertbaren I n d e x für die relative Quantität der nephrogenen Knochenveränderungen dar.

2. Veränderungen auf dem Boden einer Vitamin D - Stoffwechselstörung

Ein wesentliches Charakteristikum einer renalen Osteopathie ist die osteomalazische Komponente, über deren Vorkommen im Initialstadium einer Niereninsuffizienz nur wenige quantitative Angaben vorliegen (8).

Wie unsere Ergebnisse veranschaulichen, muß schon bei sehr geringer Erhöhung der Serumkreatininkonzentration im Verlauf einer chronischen Nierenerkrankung mit dem Auftreten diskreter osteomalazischer Spongiosaveränderungen gerechnet werden.

Hierbei kommt der vermehrten Ausdehnung der Osteoidsäume auf den Trabekeloberflächen eine vorrangige diagnostische Bedeutung zu.

Die häufig als Kriterium einer Osteomalazie postulierte Zunahme der mittleren Osteoidsaumdicke spielt aufgrund einer erheblichen individuellen Variabilität nur eine zweitrangige diagnostische Rolle. Sie erklärt sich aus dem Vorkommen stellenweise deutlich verdickter Osteoidsäume, während die übrigen osteoiden Trabekelbeläge nur unerheblich verbreitert erschienen.

Wie nach dem Befund vermehrter Osteoidsäume zu vermuten war, erwies sich auch die Osteoidmasse absolut (als Teil des Gesamtmeßvolumens) wie relativ (in bezug auf das Trabekelvolumen) als vermehrt. Dem auf das Trabekelvolumen bezogenen Meßwert ist dabei die größere Aussagekraft zuzuschreiben, da die Osteoidmasse absolut durchaus im Normbereich liegen mag, bei gleichzeitig vermindertem Trabekelvolumen aber relativ vermehrt sein kann.

Als Ursache der nephrogen bedingten Osteomalazie wird eine in ihren Einzelheiten noch nicht vollständig aufgeklärte Störung im Vitamin D-Stoffwechsel diskutiert (Übersichten: 49, 54, 60). Sie äußert sich u.a. in einer sowohl in vivo (32, 45, 58) als auch in vitro (33) gesicherten Verminderung der intestinalen Calciumresorption im Verlauf einer Nierenfunktionseinschränkung.

Anhand vergleichender Clearance- und ^{47}Ca-Ganzkörperretentionsbestimmungen führten SCHAEFER und OPITZ (52) den Nachweis einer signifikanten Agravierung der Resorptionsstörung mit Abnahme der Filtrationsleistung der Nieren: Bei einem Glomerulumfiltrat unter 35 ml/min und einer Serumkreatininkonzentration über 3 mg % wurde die Ca-Resorption unzureichend, ließ sich jedoch auch schon im Bereich von 1,5 - 3 mg Kreatinin/100 ml Serum feststellen.

Bemerkenswert erscheint uns in diesem Zusammenhang das zeitliche Zusammentreffen der Osteoidsaumexpansion mit der unzureichend werdenden, Vitamin D-abhängigen Calcium-Resorption aus dem Dünndarm, die erst auf lange Sicht zu einem Absinken des Calcium-Spiegels führt.

Wie unsere Ereignisse und Angaben aus dem Schrifttum zeigen (59), sind die Calcium- und Phosphat-Ionenkonzentrationen im Blut zumeist ausreichend hoch genug, um unter normalen Verhältnissen eine Verkalkung neugebildeten Osteoids zu gewährleisten.

Die typischen Veränderungen der renalen Osteopathie lassen sich ebenfalls nicht durch eine Harnstofferhöhung oder Azidose provozieren (tierexperimentelle Befunde, 36),

Dagegen führt, auch in Gegenwart einer metabolischen Azidose (60), eine hochdosierte Vitamin D-Medikation zu einer Abheilung der Osteomalazie (14, 58).

Im Zusammenhang damit wird eine Störung der Mineralisation selbst aufgrund einer Alteration des Vitamin D-Metabolismus im nierenkranken Organismus diskutiert.

So wiesen RITZ und JANTZEN (48) an zwanzig hämo- und peritonealdialysierten Patienten in terminaler Urämie deutlich verminderte Vitamin D-Aktivitäten im Bioessay nach.

AVIOLI, SLATOPOLSKY et al. (3, 4) konnten bei chronisch Nierenkranken eine nach normaler intestinaler Resorption deutlich erhöhte Umsatzrate von Vitamin D_3 feststellen, wobei in vermehrtem Maße inaktive lipoidlösliche Metaboliten anfielen. Dabei trat eine abnorme Ausscheidung von unverändertem Vitamin D_3 und seinen inaktiven Metaboliten in den Urin auf. Zu einer grundlegenden erklärenden Theorie führten die Untersuchungen von BLUNT und DE LUCA (9, 10) sowie von FRASER und KODICEK (19): Vitamin D_3 wird in der Leber zu dem hochaktiven Metaboliten 25-Hydroxycholecalciferol weitermetabolisiert (1,4-mal so wirksam wie kristallines Vitamin D_3), der in den Nieren zu dem eigentlich wirksamen 1-25-Dihydroxycholecalciferol hydroxyliert wird. Der letzte Stoffwechselschritt scheint im geschädigten Nierenparenchym des Urämikers nicht ausreichend ablaufen zu können.

Allerdings muß neben der beschriebenen Störung im Vitamin D-Stoffwechsel in der urämischen Situation auch eine noch nicht näher geklärte Wirkungshemmung aktiver Vitamin D-Metaboliten am Endorgan als wahrscheinlich angenommen werden (49). Mit zunehmender Schädigung des Nie-

renparenchyms im Verlauf der renalen Insuffizienz nimmt auch die relative Resistenz gegenüber den therapeutischen Vitamin D-Dosen zu.

Dies scheint nach unseren Befunden nicht nur für die Calciumresorption aus dem Dünndarm, sondern in begrenztem Maße auch für die Mineralisationsstörung des Osteoids zu gelten.

Zur Restitution normaler Resorptionsverhältnisse sind nach SCHAEFER und seinen Mitarbeitern (53) schon bei geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion Vitamin D-Gaben erforderlich, welche die übliche Dosierung erheblich überschreiten und mit Zunahme des Serumkreatinins noch weiter erhöht werden müssen. 1-25-Dihydroxycholecalciferol selbst steht noch nicht für größere therapeutische Untersuchungen zur Verfügung und scheint auch bei mehrfacher oraler Einnahme seine Wirksamkeit zu verlieren; hingegen wurde kürzlich über erfolgversprechende Behandlungsversuche mit 5,6-trans-25-Hydroxycholecalciferol berichtet (28).

Unsere Ergebnisse lassen mit Abnahme der Nierentätigkeit in Analogie zu den geschilderten Befunden eine Zunahme unverkalkter Osteoidsäume auf den Trabekeln erkennen (Abb. 9).

Welche Veränderungen im Knochenaufbau infolge der Vitamin D-Stoffwechselstörung dem Überschuß unverkalkter Grundsubstanz zugrunde liegen, kann anhand der von uns erhobenen Befunde nur vermutet werden.

Ein Überschuß an Osteoid kann einerseits durch eine Verzögerung des eigentlichen Mineralisationsvorganges hervorgerufen werden, andererseits aber auch aus einer gesteigerten Matrixsynthese oder dem Zusammenwirken beider Faktoren herrühren.

Zwischen der Osteoidablagerung durch aktive Osteoblasten und der Mineralisation liegt eine gewisse Reifungszeit der Matrix, die nach FROST (25) etwa eine Woche dauert. Eine verlängerte Liegezeit dieses inaktiven Osteoids müßte, wäre sie für die Vermehrung der Osteoidsäume verantwortlich, ein Sinken des Quotienten aus aktivem Saumosteoid und Gesamtosteoid bzw. eine anteilmäßige Zunahme des von inaktiven Osteoblasten bedeckten Osteoids am Gesamtosteoid bewirken (morphometrische Definition der Osteomalazie nach VITTALI, 63).
Dies ist aber offensichtlich nicht der Fall: Bei erheblicher individueller Variabilität zeigt der Quotient aktives Saumosteoid/Gesamtosteoid keine statistisch signifikante Veränderung. Ähnliche Befunde wurden von KRÄMPIEN et al. (35) an nichtdialysierten Urämikern erhoben.

Mit fortschreitender Niereninsuffizienz traten sogar - ebenfalls im Einklang mit KREMPIEN et al. (35) - absolut vermehrt aktive Osteoblasten auf, was eine erhöhte Ablagerung von Knochenmatrix zur Folge hat: Auch bei unveränderter Liegezeit kann also eine Zunahme unverkalkter Osteoidsäume imponieren.

Die stellenweise beobachtete Breitenzunahme der Osteoidsäume läßt sich nach der Ansicht BINSWANGER's (8) im Sinne eines - bei statischer Betrachtungsweise nicht näher differenzierbaren - Überwiegens der Matrixanbaurate über die Mineralisationsrate deuten.

Nach HAMPERL (25) ist eine Osteomalazie als Störung des ständigen Knochenumbaus definiert, bei dem neuabgelagerte Matrix (Osteoid) unverkalkt bleibt, verkalkter Knochen aber in normalem Ausmaß abgebaut wird.

Eine volumetrische Osteoidzunahme läßt sich bei nahezu allen der von uns untersuchten Patienten nachweisen. Zumindest als Teilursache können wir aufgrund qualitativer Beobachtungen eine Mineralisationsstörung postulieren. Als Indiz dienen uns streifen- oder fleckförmige Residuen unverkalkter Matrix - eingebettet in ausreichend mineralisierten Knochen -, die treffend als "begrabenes Osteoid" bezeichnet werden, da hier auf eine

zeitweilig ausgebliebene Verkalkung eine regelhafte Mineralablagerung gefolgt ist.

Eine signifikante Verminderung verkalkten Knochens, wie sie aus der HAMPERL'schen Osteomalaziedefinition abzuleiten wäre, läßt sich in unserem Untersuchungsgut jedoch nicht nachweisen. Befunden von BINSWANGER (8) zufolge muß man bei Azotämikern sogar eine Zunahme der mineralisierten Spongiosafraktion erwarten.

Unter diesen Gesichtspunkten bedarf die Definition der bei globaler Niereninsuffizienz festzustellenden Osteoidzunahme, für die von den meisten Autoren aufgrund der Beobachtung vermehrter und verbreiterter Osteoidsäume die Diagnose "Osteomalazie" gestellt wurde, zweifellos einer neuen Überarbeitung.

Besondere Beachtung verdienen in diesem Zusammenhang auch die Einflüsse des sekundären Hyperparathyroidismus. Ein Zusammenhang mit der Zunahme aktiver Osteoblastensäume ist als wahrscheinlich (vgl. primären Hyperparathyroidismus) anzunehmen.

Auch das Auftreten von Faserosteoid, welches im Gegensatz zu normalem, lamellär aufgebautem Osteoid eine ungeordnete Fasertextur aufweist und die bei renaler

"Osteomalazie (?)" häufig vorkommende verwaschenen Verkalkungsfronten hervorruft (8), wird auf einen erhöhten Parathormonspiegel zurückgeführt.

Faserosteoid können wir jedoch nur in geringem Ausmaß nachweisen, lediglich bei einem Patienten finden wir es stärker ausgeprägt (Nr.13). Eine exakte quantitative Bestimmung des Faserosteoids ist infolge mangelhafter räumlicher Abgrenzbarkeit nicht möglich (vgl. BINSWANGER, 8).

Ein Zusammenhang zwischen der verhältnismäßig geringen Ausprägung der renalen Osteomalazie in unserem Patientengut und dem fast ausschließlichen Vorliegen regelhaft lamellär aufgebauter Osteoidsäume ist wahrscheinlich.

Mit den noch offenstehenden Fragen des Mechanismus der Verkalkungsstörung beschäftigte sich in jüngerer Zeit die Heidelberger Forschungsgruppe um RITZ und KREMPIEN. Sie konnten an urämischen Ratten eine signifikant herabgesetzte Knochenbildung nachweisen (38). Als ursächlich ist eine komplexe Störung der Matrixsynthese wie auch der Mineralisationsrate anzusehen. Beide Vorgänge waren vermindert, so daß der Befund vermehrten Osteoids auf einer Dissoziation von Matrixsynthese und Minerali-

sation beruhen könnte (37). Weitere pathogenetische Hinweise wurden von KREMPIEN und RITZ in einer gestörten Kollagen- und Mucopolysaccharidsynthese unter experimenteller Urämie gefunden (36).

Neben der Expansion der Osteoidsäume konnten wir bei unseren niereninsuffizienten Patienten in vermehrtem Maße rötlich bis rot tingierte Bezirke (Abb. I,II) nachweisen, die sich in nah aufeinanderfolgenden Spongiosaschnitten an entsprechenden Präparatstellen wieder auffinden ließen. Es scheint sich folglich nicht um Färbeartefakte oder akzidentelle Entkalkung während der Schnittverarbeitung zu handeln.

Wir sehen diese Bezirke als unterminerali siert an, wobei über den Grad der Minderverkalkung nichts ausgesagt werden kann. Obgleich sich die Flächenbestimmung dieser Bezirke infolge diffuser Grenzen sowie intratrabekulärer Mikrofrakturen weniger sicher gestaltete, konnte doch zumindest der Befund einer vergrößerten Ausdehnung minderverkalkter Areale den nierengesunden Patienten gegenüber erhoben werden (35).

Es scheint sich hierbei um eine Entkalkung - als ätiologische Faktoren kommen ein sekundärer Hyperparathyreoidismus oder möglicherweise eine metabolische Azidose

über längere Zeit in Betracht - und/oder um die Folgen des im Verlauf der Niereninsuffizienz gestörten Mineralisationsvorganges zu handeln. Letztere Annahme gilt besonders für Bezirke noch weitgehend osteoiden Charakters, in denen große Osteocyten mit noch osteoblastenähnlichen Zellcharakteristika anzutreffen sind.

3. Veränderungen auf dem Boden eines sekundären Hyperparathyroidismus

Wie schon bei der vorangehenden Diskussion der renalen Osteomalazie beschrieben, muß bei einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate auf etwa 25 ml/min, nicht selten aber auch schon früher (bei Serumkreatininkonzentrationen um 1,5 - 3 mg%), mit einer deutlichen Verminderung der intestinalen Calcium-Resorption gerechnet werden (29, 52).

Einem Absinken des Serumcalciumspiegels wirken die Beischilddrüsen im Sinne eines Regelkreises durch eine erhöhte Parathormonausschüttung entgegen, die eine Calciumfreisetzung aus dem Skelett bewirkt. Diese Calciumfreisetzung erfolgt auf zellulärer Ebene (63).

Hierbei kommt nicht - wie man früher annahm - die entscheidende Rolle den Osteoklasten zu, sondern vielmehr den Osteocyten, denen ihre Lakunen und weitverzweigten Canaliculi einen großen flächenhaften Zugriff auf die Knochenmineralien erlauben. Nach VITTALI (62) erfolgt die Mineralfreisetzung durch zwei - phasenkontrastmikroskopisch differenzierbare - Vorgänge: einerseits durch eine periosteocytäre Osteolyse, die durch eine lakunäre und perikanalikuläre Entkalkung gekennzeichnet ist, andererseits durch eine osteocytäre Osteoklasie, die durch Kalksalzmobilisierung unter gleichzeitigem Matrixabbau zu einer Vergrößerung der Osteocytenhöhlen führt (Abbn. XIX, XX).

Auf eine Bestimmung der periosteocytären Osteolyse mußten wir aufgrund präparatorischer Rißbildungen in unseren histologischen Schnitten verzichten, doch trägt diese Form der Entkalkung mit großer Wahrscheinlichkeit zur Entstehung der beschriebenen fuchsinpermeablen Bezirke in den Knochenbälkchen bei.

Die osteocytären Lakunenflächen als Ausdruck der osteocytären Osteoklasie erwiesen sich hingegen unter Anwendung eines Punktzählverfahrens, dessen Stichhaltigkeit wir in einem Modellversuch bestätigen konnten, trotz noch vorhandener Unzulänglichkeiten in der Prä-

paration einer Ausmessung zugänglich.

MEUNIER (43) fand bei ausgeprägtem sekundären Hyperparathyroidismus (unter Dialyse) osteocytäre Lakunen, die etwa um zwei Drittel Nierengesunden gegenüber vergrößert waren. Wie unsere Ergebnisse zeigen, tritt eine Ausweitung der Osteocytenhöhlen jedoch nicht erst bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz auf. Es war vielmehr gleichzeitig mit dem Auftreten erster Anzeichen einer renalen Osteomalazie schon eine meßbare - wenn auch quantitativ noch geringfügige - Zunahme der Schnittflächengröße osteocytärer Lakunen nachweisbar. Ein signifikant vermehrtes Auftreten osteoklastenbesetzter Abbauzonen an der Trabekeloberfläche als charakteristisches morphologisches Zeichen einer erhöhten Parathormonausschüttung konnten wir jedoch erst bei Serumkreatininkonzentrationen über 3 mg% feststellen.

Dieses Phänomen läßt zwei Deutungen zu: Zum ersten könnte der relativ hohe Fehler des Einzelwertes bei nur geringer Ausdehnung der aktiven Resorptionsflächen im tiefen Kreatinin-Bereich eine - allerdings sehr diskrete - Zunahme osteoklastärer Prozesse verdecken, zum anderen könnte aber auch die Zunahme der osteocytären Osteoklasie einer vermehrten Osteoklasie durch die typischen Riesenzellen vorauseilen. Letzteres erscheint besonders

sinnvoll, wenn man in Rechnung stellt, daß die Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase vorwiegend auf der Ebene der Osteocyten vonstatten geht. Ob die vermehrte Osteocytentätigkeit noch innerhalb des autonomen Regelbereiches (63) liegt oder schon als frühzeitiges Ansprechen auf einen erhöhten Parathormonspiegel anzusehen ist, wie er von REISS et al. (44) schon in Frühstadien der Niereninsuffizienz nachgewiesen wurde, läßt sich aufgrund unserer Befunde nicht entscheiden, da keine Parathormonbestimmungen durchgeführt wurden.

Mit zunehmendem Schweregrad einer Niereninsuffizienz nehmen nach BERSON und YALOW (7) auch die Parathormonspiegel im Plasma zu, um u.U. schließlich Werte zu erreichen, welche die im Verlauf eines primären Hyperparathyroidismus gemessenen noch überschreiten.

Diesen metabolischen Beobachtungen konnten wir eine statistisch gesicherte Zunahme sowohl der osteocytären Lakunenflächen als auch der aktiven osteoklastischen Resorptionszonen an den Trabekeloberflächen mit ansteigenden Serumkreatininkonzentrationen zur Seite stellen (Abbn. 11,12). Beide Parameter entwickelten sich parallel zueinander (Abb. 13).

Obgleich die Gesamtfläche der Howshipschen Lakunen mit der Fläche der aktiven Resorption, d.h. demjenigen Anteil der Trabekeloberflächen, der sich im Einflußbereich aktuell tätiger Osteocyten befindet, mehr oder weniger gleichsinnige Veränderungen zeigte, so kommt letzterem Parameter doch die größere Bedeutung zu, da die Ausdehnung der Howshipschen Lakunen keinen Aufschluß darüber zuläßt, wann die Abtragung der Trabekeloberfläche stattgefunden hat. Kompliziert wird die Beurteilung noch durch die Tätigkeit der Osteoblasten, die eine Erosion oft unmittelbar nach ihrer Entstehung mit einer Osteoidschicht wieder zudecken. So zeigte die Ausdehnung der passiven, osteoklastenfreien Howship-Lakunen keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Patientenkollektiven (Tab. 11,12). Das prozentuale Flächenverhältnis zwischen aktiven Howshipschen Lakunen und der Gesamtheit der Howshipschen Lakunen (Tab. 11,12) blieb als Ausdruck der Gleichsinnigkeit beider Parameter weitgehend unverändert und ließ nur bei hohen Kreatininkonzentrationen als Folge eines erheblichen Hyperparathyroidismus eine ansteigende Tendenz erkennen.

Die Bestimmung der Dissektionen (Tunnelierungen) erwies sich sowohl aufgrund meßtechnischer Belange (zu geringe Strukturausdehnung), als auch strukturspezifischer Be-

sonderheiten (nach Osteoidbedeckung schlechte Abgrenzbarkeit von Trabekelneubildungen) als quantitatives diagnostisches Merkmal von nur zweitrangiger Bedeutung.

Einerseits lassen sich ausgeprägte Tunnelierungen zumeist erst bei weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz nachweisen, scheiden also als frühdiagnostisches Merkmal von vornherein aus, andererseits geht der Ausbildung von Dissektionen größeren Ausmaßes die quantitativ sehr viel genauer erfaßbare Vergrößerung der osteocytären Lakunen und die vermehrte osteoklastäre Resorption an den Trabekeloberflächen stets voraus.

Fibrosierende Prozesse waren in unserem Krankengut im allgemeinen sehr gering ausgeprägt (Tab. 13,2c) und standen gegenüber den klastären Veränderungen - mit denen sie nicht korrelierten - im Hintergrund.

Warum einzelne Fälle eines sekundären Hyperparathyreoidismus mit einer ausgeprägten Ostitis fibrosa einhergehen, andere dies aber nicht tun, bleibt unklar. Das ALBRIGHT'sche Postulat (1), die renale Osteopathie bei globaler Niereninsuffizienz sei nichts anderes als eine Ostitis fibrosa, ist jedoch zweifelsohne unrichtig.

In Übereinstimmung mit Befunden BINSWANGER's et al.

(8) konnten wir in den von uns untersuchten Spongiosaschnitten aus dem Beckenkamm chronisch Nierenkranker durchweg Symptome auf dem Boden einer Vitamin D-Stoffwechselstörung als auch eines sekundären Hyperparathyroidismus nebeneinander nachweisen.

Osteologische Veränderungen im Sinne einer reinen Fibroosteoklasie ohne begleitende Osteomalazie bei starker Erhöhung harnpflichtiger Substanzen, wie sie STANBURY (59) etwas willkürlich von Mischformen abtrennte, konnten wir nicht beobachten. Den STANBURY'schen Befunden lagen sehr hohe Calcium-Phosphat-Produkte (über 80 mg%) zugrunde, in deren Gegenwart lamelläres Osteoid auch bei unzureichendem Vitamin D-Spiegel zu verkalken scheint.

Die Bedeutung des sekundären Hyperparathyroidismus für die Entstehung der Fibroosteoklasie ist eine lange bekannte Tatsache. Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten aus jüngerer Zeit (21) lassen jedoch auch einen hemmenden Einfluß von Parathormon auf die Bildung des hochaktiven Vitamin D-Metapoliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol durch die Nieren erkennen. Damit könnten die im Verlauf einer Niereninsuffizienz gemessenen hohen Parathormonspiegel zur Entstehung der relativen Resistenz gegenüber Vitamin D und zur Ausbildung einer renalen Osteomalazie beitragen.

Wie unsere Ergebnisse dokumentieren, fanden sich in unserem Krankengut keine Anzeichen für eine azotämische Osteosklerose. Die Ätiologie dieser Knochenveränderung liegt noch im Dunkeln. Ein Zusammenhang mit dem weitgehenden Fehlen von Faserosteoid bei unseren Patienten, welches BALL und GARNER (5) wegen seiner anscheinend auch unter Azotämie erfolgenden Mineralisation als mögliche Ursache ansehen, kann nur vermutet werden.

Der Vergleich der von uns quantitativ erfaßten morphologischen Spongiosabefunde mit den entsprechenden Serumparametern (Ca, anorg. Phosphat, alkalische Phosphatase, Analyse der Säure-Base-Bilanz nach Astrup) wie auch der Dauer der Erhöhung harnpflichtiger Substanzen (Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoff N-Konzentrationen) läßt keine diagnostisch verwertbare Übereinstimmung erkennen.

Zwar weisen einige Parameter (osteocytäre Lakunengröße, osteoklastäre Knochenresorption, Ausdehnung der Osteoidsäume auf den Trabekeloberflächen) eine mit dem Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung korrelierende Zunahme auf, doch läßt sich infolge weiter individueller Streuung der Meßwerte im Einzelfall das Ausmaß der renalen Osteopathie anhand der Serumkreatininkon-

zentration nicht mit ausreichender Sicherheit voraussagen.

Die Frühdiagnose der renalen Osteopathie ist also nur durch die histologische Untersuchung des Knochengewebes selbst zu stellen.

Tabelle 1:

Kollektiv nierengesunder Patienten.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter in J.
1	B.G.	männlich	59
2	C.M.	weiblich	49
3	E.H.	männlich	46
4	H.W.	männlich	62
5	H.P.	männlich	48
6	H.H.	männlich	62
7	H.K.	männlich	5o
8	K.P.	männlich	43
9	K.A.	männlich	65
1o	K.M.	weiblich	54
11	M.H.	männlich	59
12	M.K.	männlich	67
13	P.H.	weiblich	5o
14	R.A.	weiblich	66
15	R.H.	weiblich	53

Altersspanne: 43 - 67 Jahre

Durchschnittsalter: 55,5 Jahre

Tabelle 2:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Nr.	Name	Geschlecht	Alter in Jahren	Art der Nierenerkrankung
1	S.L.	weiblich	4o	chron. Pyelonephritis
2	F.P.	männlich	59	chron. Pyelonephritis
3	J.H.	weiblich	62	chron. Pyelonephritis
4	J.K.	männlich	44	chron. Glomerulonephritis
5	S.D.	männlich	66	Nephrosklerose
6	N.A.	weiblich	59	Nephrosklerose
7	M.B.	männlich	35	maligne Nephrosklerose
8	K.J.	männlich	57	chron. Pyelonephritis
9	S.G.	männlich	7o	Nephrosklerose
1o	M.A.	männlich	58	chron. Glomerulonephritis
11	H.E.	weiblich	44	chron. Pyelonephritis
12	R.D.	weiblich	56	chron. Pyelonephritis
13	W.E.	weiblich	7o	chron. Glomerulonephritis
14	R.M.	weiblich	72	chron. Pyelonephritis
15	H.K.	männlich	49	chron. Glomerulonephritis
16	R.E.	weiblich	52	chron. Pyelonephritis
17	K.M.	weiblich	44	Nephrosklerose
18	P.P.	männlich	57	Nephrosklerose

Altersspanne: 35 - 72 Jahre

Durchschnittsalter: 55,2 Jahre

Tabelle 3 a:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Nr.	Kreatinin mg/1oo ml	Harnstoff-N mg/1oo ml	51-Cr-EDTA-Clearance ml/min.	alk. Phosphatase mU/ml
1	1,o	18	77	225
2	1,1	21	82	12o
3	1,2	-	-	-
4	1,5	27	8o	85
5	2,o	48	-	11o
6	2,o	47	-	125
7	2,2	33	72	95
8	2,4	35	-	65
9	2,9	58	-	7o
1o	2,9	-	45	5o
11	3,8	33	23	35
12	4,o	3o	1o	175
13	4,8	3o	-	75o
14	5,2	5o	-	95
15	7,o	45	-	95
16	13,2	87	-	1o5
17	13,9	121	-	1oo
18	18,4	78	-	9o

Tabelle 3 b:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Nr.	Ges.Protein g/loo ml	Calcium mÄq/l	anorg. Phosphat mg/loo ml
1	6,9	4,9	3,6
2	6,o	5,o	3,5
3	-	-	-
4	7,5	5,1	3,2
5	5,5	4,1	3,1
6	5,1	4,2	3,o
7	7,6	5,1	3,o
8	6,6	5,o	3,1
9	4,6	4,7	3,3
1o	-	5,1	3,7
11	5,8	4,5	4,4
12	5,3	4,5	4,5
13	5,6	4,1	3,3
14	6,2	4,7	4,2
15	5,9	4,1	5,1
16	6,7	4,8	8,1
17	6,7	5,1	7,5
18	5,9	4,7	9,o

Tabelle 3 c:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Nr.	akt. pH	pCO_2 Torr	Stand.-Bikarb. mval/ml	akt. Bikarb. mval/ml
1	-	-	-	-
2	7,4o	49,o	23,8	23,8
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
6	7,51	31,2	26,5	24,6
7	7,39	38,5	23,2	23,o
8	7,39	38,o	22,8	22,5
9	7,49	33,o	26,6	24,9
1o	-	-	-	-
11	7,44	44,1	3o,o	28,9
12	7,35	37,o	2o,5	19,9
13	7,36	4o,3	22,1	22,2
14	7,34	5o,o	24,o	26,o
15	7,42	35,o	23,o	22,3
16	7,39	27,5	22,2	21,6
17	7,36	44,o	3o,o	29,1
18	7,39	34,5	2o,6	19,7

Tabelle 4:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Dauer der Erhöhung harnpflichtiger Substanzen im Serum (Krankenblattangaben).

Nr.	1 Jahr	1 - 5 Jahre	5 Jahre
1	x		
2		x	
3		x	
4		x	
5		x	
6		x	
7		x	
8		x	
9		x	
10		x	
11		x	
12		x	
13		x	
14	x		
15			x
16			x
17	x		
18			x

Tabelle 5:

Kollektiv nierengesunder Patienten.

Nr.	Volumetrische Dichten (% des Spongiosavolumens)			
	Trabekel total	Trabekel ausreich. mineral.	Trabekel unter-mineral.	Osteoid-saum
1	13,38	11,11	2,18	0,09
2	23,61	21,62	1,67	0,32
3	16,71	15,97	0,65	0,09
4	14,07	12,96	0,97	0,14
5	22,41	21,57	0,28	0,56
6	14,63	13,61	0,93	0,09
7	14,49	12,45	1,85	0,19
8	19,12	18,10	0,93	0,09
9	18,43	15,70	2,27	0,46
10	13,01	12,31	0,60	0,09
11	15,65	14,40	1,20	0,05
12	17,13	16,25	0,37	0,51
13	18,75	16,67	1,71	0,37
14	20,19	17,04	2,92	0,23
15	11,90	11,34	0,51	0,05
$\bar{x} \pm s$	16,90	15,41	1,27	0,22
	$\pm$ 3,49	$\pm$ 3,30	$\pm$ 0,79	$\pm$ 0,18

Tabelle 6:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Nr.	Volumetrische Dichten (% des Spongiosavolumens)			
	Trabekel total	Trabekel ausreich. mineral.	Trabekel unter-mineral.	Osteoid-saum
1	24,17	2o,83	2,92	o,42
2	17,32	14,86	1,81	o,65
3	23,19	19,16	3,15	o,88
4	2o,32	17,31	1,9o	1,11
5	16,16	12,78	3,o1	o,37
6	19,54	12,5o	2,55	4,49
7	23,33	2o,69	1,85	o,79
8	15,o9	11,34	3,19	o,56
9	15,o9	12,31	1,9o	o,88
1o	2o,42	15,o9	4,77	o,56
11	12,45	8,66	2,5o	1,29
12	19,17	16,25	1,81	1,11
13	24,81	17,39	2,64	4,5[illegible]
14	18,94	14,63	2,5o	1,81
15	21,16	17,5o	2,41	1,25
16	21,34	13,66	5,23	2,45
17	16,99	11,11	4,54	1,34
18	23,o9	19,72	1,48	1,85
$\bar{x} \pm s$ 1 - 1o	19,46 ± 3,44	15,69 ± 3,59	2,71 ± o,92	1,o7 ± 1,22
$\bar{x} \pm s$ 11- 18	19,74 ± 3,83	14,89 ± 3,66	2,89 ± 1,31	1,96 ± 1,15

Tabelle 7:

Kollektiv nierengesunder Patienten.

Nr.	Prozentuale Trabekelzusammensetzung			
	ausreich. mineral.	unter- mineral.	Osteoid- saum	Summe
1	83,05	16,26	0,69	100
2	91,57	7,06	1,37	100
3	95,57	3,88	0,55	100
4	92,11	6,91	0,98	100
5	96,28	1,24	2,48	100
6	93,04	6,33	0,63	100
7	85,94	12,78	1,28	100
8	94,68	4,84	0,48	100
9	85,18	12,31	2,51	100
10	94,66	4,63	0,71	100
11	92,01	7,69	0,30	100
12	94,87	2,16	2,97	100
13	88,88	9,14	1,98	100
14	84,40	14,45	1,15	100
15	95,33	4,28	0,39	100
$\bar{x} \pm s$	91,17 ± 4,52	7,60 ± 4,53	1,23 ± 0,86	100

Tabelle 8:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Nr.	Prozentuale Trabekelzusammensetzung			
	ausreich. mineral.	unter-mineral.	Osteoid-saum	Summe
1	86,21	12,o7	1,72	loo
2	85,83	lo,43	3,74	loo
3	82,64	13,57	3,79	loo
4	85,19	9,34	5,47	loo
5	79,o8	18,63	2,29	loo
6	63,98	13,o3	22,99	loo
7	88,69	7,94	3,37	loo
8	75,15	21,17	3,68	loo
9	81,59	12,58	5,83	loo
lo	73,92	23,36	2,72	loo
11	69,52	2o,o7	lo,41	loo
12	84,78	9,42	5,8o	loo
13	7o,9o	lo,63	18,47	loo
14	77,26	13,2o	9,54	loo
15	82,71	11,38	5,91	loo
16	63,99	24,51	11,5o	loo
17	65,4o	26,7o	7,9o	loo
18	85,54	6,43	8,o3	loo
$\bar{x} \pm s$	8o,23	14,21	5,56	loo
1 - lo	$\pm$ 7,47	$\pm$ 5,14	$\pm$ 6,26	
$\bar{x} \pm s$	75,o1	15,29	9,7o	loo
	$\pm$ 8,71	$\pm$ 7,49	$\pm$ 4,o8	

Tabelle 9:

Kollektiv nierengesunder Patienten.

Mittlere Osteoidsaumdicke (mOSD), osteoidbedeckte Trabekeloberfläche (OS), von aktiven Osteoblasten bedeckte Trabekeloberfläche (aOB).

Nr.	mOSD (µ)	OS (%)	aOB (%)	aOBx1oo/OS (%)
1	2,9	15,34	1,37	8,93
2	6,9	13,99	2,94	2o,99
3	5,3	6,71	1,57	23,33
4	4,8	1o,87	3,7o	34,oo
5	1o,1	18,23	6,33	34,74
6	2,5	15,71	2,49	15,87
7	6,4	12,57	1,12	8,89
8	3,o	9,5o	3,23	33,96
9	5,4	26,91	2,91	1o,81
1o	3,7	12,72	o,89	6,93
11	4,2	4,46	o,47	1o,53
12	7,1	23,89	2,31	9,68
13	7,4	2o,o9	3,oo	14,94
14	5,3	16,78	1,79	1o,67
15	2,4	8,71	o,26	3,o3
$\bar{x} \pm s$	5,2 ± 2,2	14,43 ± 6,18	2,29 ± 1,53	16,49 ± 1o,52

Tabelle 1o:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Mittlere Osteoidsaumdicke (mOSD), osteoidbedeckte Trabekeloberfläche (OS), von aktiven Osteoblasten bedeckte Trabekeloberfläche (aOB).

Nr.	mOSD (µ)	OS (%)	aOB (%)	aOBx1oo/OS (%)
1	6,3	21,15	2,5o	14,91
2	12,2	2o,81	3,62	17,39
3	8,5	28,32	6,33	22,35
4	13,8	24,13	9,o3	37,41
5	7,3	2o,18	4,13	2o,45
6	28,3	35,85	9,oo	25,1o
7	12,8	15,92	4,2o	26,38
8	11,o	18,13	4,58	25,26
9	13,4	22,29	3,55	15,93
1o	9,1	31,44	3,59	11,42
11	22,4	25,51	1o,71	41,98
12	13,8	17,86	2,28	12,77
13	23,5	58,81	24,61	41,85
14	13,7	64,83	12,47	19,24
15	8,3	51,48	1o,o6	19,54
16	12,3	68,73	31,87	46,38
17	9,2	52,o6	5,97	11,46
18	11,8	47,22	9,2o	19,49
$\bar{x} \pm s$	12,3	23,82	5,o5	21,66
1 - 1o	± 6,2	± 6,23	± 2,3o	± 7,44
$\bar{x} \pm s$	15,o	48,31	13,4o	26,59
11- 18	± 5,8	± 18,o2	± 9,87	± 14,32

Tabelle 11:

Kollektiv nierengesunder Patienten.

Prozentualer Anteil Howshipscher Lakunen (HL), aktiver Howshipscher Lakunen (aHL) und passiver Howshipscher Lakunen (pHL) an der Trabekeloberfläche.

Nr.	HL (%)	aHL (%)	pHL (%)	aHLx1oo/HL (%)
1	4,66	o,55	4,11	11,76
2	6,o4	2,42	3,62	4o,oo
3	6,26	2,24	4,o2	35,71
4	4,78	1,52	3,26	31,82
5	4,8o	1,54	3,26	32,oo
6	2,24	1,oo	1,24	44,44
7	4,47	o,56	3,91	12,5o
8	7,17	1,o8	6,o9	15,oo
9	5,64	1,64	4,oo	29,o3
1o	1o,o6	4,14	5,92	41,18
11	5,16	2,11	3,o5	4o,91
12	6,94	2,89	4,o5	41,67
13	1,62	o,23	1,39	14,29
14	4,7o	2,68	2,o2	57,14
15	5,54	1,32	4,22	23,81
$\bar{x} \pm s$	5,34 ± 2,oo	1,73 ± 1,o4	3,61 ± 1,37	31,42 ± 13,59

Tabelle 12:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Prozentualer Anteil Howshipscher Lakunen (HL), aktiver Howshipscher Lakunen (aHL) und passiver Howshipscher (pHL) an der Trabekeloberfläche.

Nr.	HL (%)	aHL (%)	pHL (%)	aHLx100/HL (%)
1	2,94	0,29	2,65	10,00
2	3,21	1,34	1,87	41,67
3	9,97	3,48	6,49	34,92
4	7,29	2,95	4,34	40,48
5	4,36	0,92	3,44	21,05
6	6,78	1,56	5,22	23,08
7	7,06	1,35	5,71	19,15
8	3,33	0,63	2,70	18,75
9	4,73	1,18	3,55	25,00
10	2,99	0,30	2,69	10,00
11	3,06	0,77	2,29	25,00
12	11,38	1,93	9,45	16,92
13	10,12	3,84	6,28	37,93
14	5,73	2,86	2,87	50,00
15	7,50	3,94	3,56	52,63
16	12,35	7,37	4,98	59,68
17	21,19	11,52	9,67	54,37
18	32,47	18,40	14,07	56,68
$\bar{x} \pm s$	5,27	1,40	3,87	24,41
1 - 10	$\pm$ 2,39	$\pm$ 1,06	$\pm$ 1,52	$\pm$ 11,33
$\bar{x} \pm s$	12,98	6,33	6,65	44,15
11- 18	$\pm$ 9,56	$\pm$ 5,95	$\pm$ 4,10	$\pm$ 15,84

Tabelle 13:

Kollektiv nierengesunder Patienten.

Fläche osteocytärer Lakunen (oLF); Gesamtfläche aktiver Resorption (aR), aktiv resorbierende Tunneloberfläche (aRT) in Prozent der Trabekeloberfläche; Spezifische Oberfläche (S/V).

Nr.	oLF (u^2)	aR (%)	aRT (%)	S/V
1	43,7	0,55	0,00	15,76
2	46,9	2,77	0,35	14,17
3	44,9	2,24	0,00	15,45
4	46,7	1,52	0,00	18,88
5	43,1	1,54	0,00	13,43
6	42,4	1,00	0,00	15,84
7	43,5	0,56	0,00	14,27
8	40,1	1,08	0,00	16,86
9	46,0	1,64	0,00	17,25
10	46,5	4,14	0,00	15,01
11	45,1	2,11	0,00	15,73
12	45,8	2,89	0,00	17,51
13	41,5	0,23	0,00	13,34
14	44,2	2,90	0,22	12,90
15	45,3	1,32	0,00	18,41
$\bar{x} \pm s$	44,4 ± 2,0	1,77 ± 1,08	0,04 -	15,65 ± 1,86

Tabelle 14:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Fläche osteocytärer Lakunen (oLF); Gesamtfläche aktiver Resorption (aR), aktiv resorbierende Tunneloberfläche in Prozent der Trabekeloberfläche; Spezifische Oberfläche (S/V).

Nr.	oLF (μ^2)	aR (%)	aRT (%)	S/V
1	48,9	o,44	o,15	16,28
2	44,6	1,34	o,oo	14,75
3	54,4	3,8o	o,32	15,74
4	48,3	2,95	o,oo	16,38
5	44,4	o,92	o,oo	15,59
6	49,2	1,69	o,13	22,68
7	48,7	1,5o	o,15	16,49
8	5o,8	o,63	o,oo	18,38
9	48,o	1,18	o,oo	19,41
1o	5o,8	o,3o	o,oo	19,45
11	56,6	1,28	o,51	18,19
12	61,9	2,28	o,35	17,21
13	62,3	4,36	o,52	13,34
14	58,2	2,86	o,oo	14,92
15	54,6	4,53	o,59	13,85
16	58,7	7,77	o,4o	13,59
17	65,3	12,34	o,82	16,53
18	71,2	19,44	1,o4	14,44
$\bar{x} \pm s$	48,8	1,48	o,o8	16,52
1 - 1o	$\pm$ 2,9	$\pm$ 1,12	$\pm$ o,11	$\pm$ 3,41
$\bar{x} \pm s$	61,1	6,86	o,53	15,26
	$\pm$ 5,3	$\pm$ 6,2o	$\pm$ o,31	$\pm$ 1,82

Tabelle 15:

Kollektiv nierengesunder Patienten.

Prozentualer Anteil von Tunnelierungsprozessen an der Trabekeloberfläche; prozentuale Zusammensetzung der Tunnelierungsoberfläche.

Nr.	Tunnel/ Trab. (%)	Zusammensetzung der Tunnelierungsob. (%)			
		Abbau (Osteokl.)	Anbau (Osteobl.)	Osteoid (ruhend)	Knochen (indiff.)
1	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,52	66,7	0,0	0,0	33,3
3	1,34	0,0	33,3	0,0	66,7
4	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
5	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
6	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
7	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
8	1,08	0,0	0,0	33,3	66,7
9	0,18	0,0	100,0	0,0	0,0
10	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
11	0,47	0,0	0,0	0,0	100,0
12	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
13	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
14	0,45	50,0	0,0	0,0	50,0
15	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
$\bar{x} \pm s$	0,27				

Die Werte für dissezierende, aktiv osteoklastäre Prozesse (aRT) in Prozenten der Trabekeloberfläche finden sich in Tabelle 13.

Tabelle 16:

Kollektiv nierenkranker Patienten.

Prozentualer Anteil von Tunnelierungsprozessen an der Trabekeloberfläche; prozentuale Zusammensetzung der Tunnelierungsoberfläche.

Nr.	Tunnel/ Trab. (%)	Zusammensetzung der Tunnelierungsob. (%)			
		Abbau (Osteokl.)	Anbau (Osteobl.)	Osteoid (ruhend)	Knochen (indiff.)
1	0,88	17,1	82,9	0,0	0,0
2	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
3	6,33	5,0	15,0	37,5	42,5
4	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
5	0,23	0,0	0,0	100,0	0,0
6	1,56	8,3	41,7	25,0	25,0
7	0,60	25,0	25,0	25,0	25,0
8	0,00	0,0	0,0	0,0	0,0
9	0,20	0,0	0,0	0,0	100,0
10	1,20	0,0	0,0	100,0	0,0
11	0,77	66,7	0,0	0,0	33,3
12	1,58	22,2	0,0	22,2	55,6
13	6,28	8.3	0,0	66,7	25,0
14	0,61	0,0	66,7	33,3	0,0
15	5,33	11,1	3,7	37,0	48,2
16	6,18	6,5	16,1	54,8	22,6
17	5,35	15,4	0,0	76,9	7,7
18	5,38	19,3	9,7	51,6	19,4
$\bar{x} \pm s$	1,10				
1 - 10	$\pm$ 1,92				
$\bar{x} \pm s$	3,94				
11 - 18	$\pm$ 2,48				

Die Werte für dissezierende, aktiv osteoklastäre Prozesse (aRT) in Prozenten der Trabekeloberfläche finden sich in Tabelle 14.

Tabelle 17:

Signifikanzen

Parameter	p (NKI-NG)	p(NKII-NG)	p(NKII-NKI)
Vol. Dichte der Trabekel			
total	n.s.	n.s.	n.s.
ausr. min.	n.s.	n.s.	n.s.
untermin.	o,o2 (+)	o,o1 (+)	n.s.
Osteoidsaum	o,o1 (+)	o,o1 (+)	o,o1 (+)
Proz. Trabekel-zusammensetzung			
ausr. min.	o,o1 (-)	o,o1 (-)	n.s.
untermin.	o,o1 (+)	o,o2 (+)	n.s.
Osteoidsaum	o,o1 (+)	o,o1 (+)	o,o1 (+)
mOSD	o,o1 (+)	o,o1 (+)	n.s.
OS	o,o1 (+)	o,o1 (+)	o,o2 (+)
aOB	o,o1 (+)	o,o1 (+)	o,o2 (+)
aOBx1oo/OS	n.s.	n.s.	n.s.
HL	n.s.	o,o1 (+)	o,o2 (+)
aHL	n.s.	o,o2 (+)	o,o1 (+)
pHL	n.s.	n.s.	n.s.
aHLx1oo/HL	n.s.	n.s.	o,o2 (+)
oLF	o,o1 (+)	o,o1 (+)	o,o1 (+)
aR	n.s.	o,o1 (+)	o,o1 (+)
S/V	n.s.	n.s.	n.s.

(+) = Parameter ist größer
(-) = Parameter ist kleiner

Tabelle 18:

Meßergebnisse des Pat. T.C. (17 J.)

Parameter	Resultat
Vol. Dichte der Trabekel	
total	1o,65 %
ausr. min.	6,48 %
untermin.	1,44 %
Osteoidsaum	2,73 %
Prot. Trabekel-zusammensetzung	
ausr. min.	6o,87 %
untermin.	13,48 %
Osteoidsaum	25,65 %
mOsD	17,3 µ
OS	57,o8 %
aOB	45,83 %
aOBx1oo/OS	8o,29 %
HL	16,46 %
aHL	12,o8 %
pHL	4,38 %
aHLx1oo/HL	73,42 %
aRT	2,29 %
aR	14,37 %
Tunnelier./Trabekeloberfläche	22,29 %
Abbau/Tunnelier.-Oberfläche	1o,28 %
Anbau/Tunnelier.-Oberfläche	71,o3 %
ruhendes Osteoid/Tunnelier.-Oberfl.	2,8o %
indifferenter Knoch./Tunnel.-Oberfl.	15,89 %
S/V	26,o5 mm^2/mm^3
oLF	68,o μ^2

Tabelle 19:

Kollektiv nierenkranker Patienten

Fibrosierungsgrad und Faserosteoid

Parameter	Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9
Fibrosierung:									
Trabekeloberfl., total	1-/a	1-/a	1-/a	1/2-/a	1 a	3a/b	1 a	o-	1 a
inaktive Abbauzonen	o-	o-	o-	o-	1 a	4a	1 a	o-	3 a
aktive Abbauzonen	2-/a	2a	1-/a	1-/a	1 a	4a/b	2 a	o-	4 a
aktive Anbauzonen	2-/a	o-	1-/a	3-/a	1 a	4a/b	2 a	o-	4 a
Faserosteoid (O.-Saum):	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-

Legende: Fibrosierungsausdehnung auf der betreffenden Strukturoberfläche:
0 % = 0, -25 % = 1, - 50 % = 2, - 75 % = 3, - 100 % = 4

Dichte der Fibrosierung: keine Fasern: -; wenige Fasern: a; mitteldichte Faserauflagerung: b; dichtes, u.U. die Trabekel verbindendes Fasergeflecht: c

Tabelle 2o:

Kollektiv nierenkranker Patienten

Fibrosierungsgrad und Faserosteoid

Parameter	Nr. 1o	11	12	13	14	15	16	17	18
Fibrosierung:									
Trabekeloberfl., total	o-	1-/a	1-/a	4 c	o-	1 a	4 b	3 a	4 a
inaktive Abbauzonen	o-	1-/a	o-	4 c	o-	3 a	4 b	3 a	3 a
aktive Abbauzonen	o-	2a	1-/a	4 c	o-	4 a	4b/c	4a/b	4 b
aktive Anbauzonen	o-	2a	1-/a	4b/c	o-	2 a	4b/c	4a/b	4 b
Faserosteoid (O.-Saum):	-	-	-	++	-	-	-	-	(+)

Legende: Fibrosierungsausdehnung auf der betreffenden Strukturoberfläche:
0 % = 0; -25 % = 1, -5o % = 2, -75 % = 3, -1oo % = 4

Dichte der Fibrosierung: keine Fasern: -; wenige Fasern: a; mitteldichte Faserauflagerung: b; dichtes, u.U. die Trabekel verbindendes Fasergeflecht: c

Tabelle 21:

Kollektiv nierengesunder Patienten

Treffer- (p) und Schnittpunkt- (n) Quoten

Parameter	Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
p-Trabekel, total	289	51o	361	3o4	484	316	313	413	398	281
p-Trabekel, ausr. min.	24o	467	345	28o	466	294	269	391	339	266
p-Trabekel, untermin.	47	36	14	21	6	2o	4o	2o	49	13
p-Osteoidsaum	2	7	2	3	12	2	4	2	1o	2
n-Trabekel, total	365	579	447	46o	521	4o1	358	558	55o	338
n-Osteoidsaum, total	56	81	3o	5o	95	63	45	53	148	43
n-aktives Osteoid	5	17	7	17	33	1o	4	18	16	3
n-Howship-Lak., total	17	35	28	22	25	9	16	4o	31	34
n-Howship-Lak., aktiv	2	14	1o	7	8	4	2	6	9	14
n-Howship-Lak., passiv	15	21	18	15	17	5	14	34	22	2o

Tabelle 22:

Kollektiv nierengesunder Patienten

Treffer- (p) und Schnittpunkt- (n) Quoten:

Parameter	Nr. 11	12	13	14	15
p-Trabekel, total	338	37o	4o5	436	257
p-Trabekel, ausr. min.	311	351	36o	368	245
p-Trabekel, untermin.	26	8	37	63	11
p-Osteoidsaum	1	11	8	5	1
n-Trabekel, total	426	519	433	447	379
n-Osteoidsaum, total	19	124	87	75	33
n-aktives Osteoid	2	12	13	8	1
n-Howship-Lak., total	22	36	7	21	21
n-Howship-Lak., aktiv	9	15	1	12	5
n-Howship-Lak., passiv	13	21	6	9	16

Tabelle 23:

Kollektiv nierengesunder Patienten:

Treffer- (p) und Schnittpunkt- (n) Quoten:

Parameter	Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
n-Tunnelier., total	o	3	6	o	o	o	o	6	1	o
n-Tunnelier., Abbau	o	2	o	o	o	o	o	o	o	o
n-Tunnelier., Anbau	o	o	2	o	o	o	o	o	1	o
n-Tunnelier., ruh. Ost.	o	o	o	o	o	o	o	2	o	o
n-Tunnelier., indiff.	o	1	4	o	o	o	o	4	o	o
p-osteocyt. Lak., x = 5o	193	2o7	198	2o6	19o	187	192	177	2o3	2o5
p-osteocyt. Lak., $\bar{x}$ = x/5o	3,86	4,14	3,96	4,14	3,8o	3,74	3,84	3,54	4,o6	4,1o

Tabelle 24:

Kollektiv nierengesunder Patienten

Treffer- (p) und Schnittpunkt- (n) Quoten:

Parameter	Nr. 11	12	13	14	15
n-Tunnelier., total	2	o	o	2	o
n-Tunnelier., Abbau	o	o	o	1	o
n-Tunnelier., Anbau	o	o	o	o	o
n-Tunnelier., ruh. Ost.	o	o	o	o	o
n-Tunnelier., indiff.	2	o	o	1	o
p-osteocyt. Lak., x = 5o	199	2o2	183	195	2oo
p-osteocyt. Lak., $\bar{x}$ = x/5o	3,98	4,o4	3,66	3,9o	4,oo

Tabelle 25:

Kollektiv nierenkranker Patienten

Treffer- (p) und Schnittpunkt- (n) Quoten:

Parameter	Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
p- Trabekel, total	522	374	5o1	439	349	422	5o4	326	326	441
p-Trabekel, ausr. min.	45o	321	414	374	276	27o	447	245	266	326
p-Trabekel, untermin.	63	39	68	41	65	55	4o	69	41	1o3
p-Osteoidsaum	9	14	19	24	8	97	17	12	19	12
n-Trabekel, total	681	442	632	576	436	767	666	48o	5o7	334
n-Osteoidsaum, total	114	92	179	139	88	275	1o6	87	113	1o5
n-aktives Osteoid	17	16	4o	52	18	69	28	22	18	12
n-Howship-Lak.,total	2o	12	63	42	19	52	47	16	24	1o
n-Howship-Lak.,aktiv	2	5	22	17	4	12	9	3	6	1
n-Howship-Lak.,passiv	18	7	41	25	15	4o	38	13	18	9

Tabelle 26:

Kollektiv nierenkranker Patienten:

Treffer- (p) und Schnittpunkt- (n) Quoten:

Parameter	Nr. 11	12	13	14	15	16	17	18
p-Trabekel, total	269	414	536	4o9	457	461	367	498
p-Trabekel, ausr. min.	187	351	38o	316	378	295	24o	426
p-Trabekel, untermin.	54	39	57	54	52	113	98	32
p-Osteoidsaum	28	24	99	39	27	53	29	4o
n-Trabekel, total	392	571	573	489	5o7	5o2	486	576
n-Osteoidsaum, total	1oo	1o7	337	317	261	345	253	272
n-aktives Osteoid	42	13	141	61	51	16o	29	53
n-Howship-Lak.,total	12	65	53	28	38	62	1o3	187
n-Howship-Lak., aktiv	3	11	22	14	2o	37	56	1o6
n-Howship-Lak.,passiv	9	54	36	14	18	25	47	81

Tabelle 27:

Kollektiv nierenkranker Patienten

Treffer- (p) und Schnittpunkt- (n) Quoten:

Parameter	Nr. 1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
n-Tunnelier., total	6	o	4o	o	1	12	4	o	1	4
n-Tunnelier., Abbau	1	o	2	o	o	1	1	o	o	o
n-Tunnelier., Anbau	5	o	6	o	o	5	1	o	o	o
n-Tunnelier., ruh. Ost.	o	o	15	o	1	3	1	o	o	4
n-Tunnelier., indiff.	o	o	17	o	o	3	1	o	1	o
p-osteocyt. Lak., x = 5o	216	197	24o	213	196	217	215	224	212	224
p-osteocyt. Lak., $\bar{x}$ = x/5o	4,32	3,94	4,8o	4,26	3,92	4,34	4,3o	4,48	4,24	4,48

Tabelle 28:

Kollektiv nierenkranker Patienten

Treffer- (p) und Schnittpunkt- (n) Quoten:

Parameter	Nr.	11	12	13	14	15	16	17	18
n-Tunnelier., total		3	9	36	3	27	31	26	31
n-Tunnelier., Abbau		2	2	3	o	3	2	4	6
n-Tunnelier., Anbau		o	o	o	2	1	5	o	3
n-Tunnelier., ruh. Ost.		o	2	24	1	1o	17	2o	16
n-Tunnelier., indiff.		1	5	9	o	13	7	2	6
p-osteocyt. Lak., x = 5o		25o	273	275	257	241	251	288	314
p-osteocyt. Lak., $\bar{x}$ = x/5o		5,oo	5,46	5,5o	5,14	4,82	5,18	5,76	6,28

LEGENDEN zu den photographischen Abbildungen

Abb. I u. II: Sog. "Osteomalazische" Veränderungen. Breite, teilweise haubenförmig ausgebildete Osteoidsäume. Unsaubere Verkalkungsfronten. "Begrabenes" Osteoid. Fuchsinpermeable Trabekelareale. In Abb. I Ausschnitt aus dem Testfeld nach MERZ. (Färbung nach GOLDNER)

Abb. III u. IV: Osteoblastenbedeckte Osteoidsäume. Chromatinarme Osteoblastenzellkerne mit deutlich abgrenzbaren Nukleolen als Aktivitätszeichen. In Abb. III scharf abgegrenzte, in Abb. IV diffuse Front zwischen Osteoid und verkalktem Knochen. (Färbung nach GOLDNER)

Abb. V u. VI: Lamellär aufgebautes Saumosteoid in Abb. V und in Abb. VI links; rechts in derselben Aufnahme ungeordnete Faserosteoidtextur. (Färbung nach GOLDNER, polarisiert)

Abb. VII u. VIII: Faserknochenbildung bei massiver Fibrose. (Färbung nach GOLDNER, in Abb. VIII polarisiert)

Abb. IX u. X: "High turn over". Oben Osteoidsäume mit hochaktiven Osteoblasten. Aktive Osteocyten. An den unteren Trabekelrändern riesige Osteoklasten. Massive Fibrose. (Färbung nach GOLDNER)

Abb. XI u. XII: Benachbarte Osteoklasten in großer Zahl (Hyperparathyroidismus!). Aktive Zellen (XII) mit körnigem Plasma und multiplen chromatinscholligen Kernen. Inaktive und verdämmernde Osteoklasten sind kräftiger rot tingiert und zeigen verwaschene Zellgrenzen. (Färbung nach GOLDNER)

LEGENDEN zu den photographischen Abbildungen

Abb. XIII: Knochenanbauzone mit aktiven Osteoblasten. z.T. fibroplastische Aktivität: Faserbündel zwischen den Osteoblasten. Fibrosierungsdichte über der Anbauzone: Stadium b/c.
(Färbung nach GOMORI)

Abb. XIV: Aktive, Osteoklasten enthaltende Howshipsche Lakunen. Verhältnismäßig feines Fasergeflecht über der Abbauzone: noch Stadium a.
(Färbung nach GOMORI)

Abb. XV: Sehr dichtes, straßenbildendes Fasergeflecht. Links oben durch Fasermassen ausgefüllte ehemalige Abbauzone; z.T. fibroplastische Osteoblastenaktivität. Fibrosierungsdichte vom Stadium c.
(Färbung nach GOMORI)

Abb. XVI: Durch massive Fibroosteoklasie weitgehend zerstörte Trabekelarchitektur. Die Ruinen der Knochenbälkchen sind von breiten Faserbahnen bedeckt. Hohe an- und abbauende Zellaktivität an der Trabekeloberfläche.
(Färbung nach GOMORI)

Abb. XVII und XVIII: Tunnelierende (dissecierende) Osteoklastentätigkeit. Resorptionshöhlen z.T. fibrotisch ausgekleidet.
(Färbung nach GOMORI)

Abb. XIX: Osteocyt in seiner Knochenhöhle (osteocytäre Lakune)
(Färbung nach GOLDNER)

Abb. XX: Deutlich vergrößerte osteocytäre Lakunen. Große Zellaktivität an der Oberfläche der Knochenbälkchen. Dichte Fibrose.
(Färbung nach GOLDNER)

Abb. I 16o : 1

Abb. II 1oo : 1

Osteomalazische Veränderungen

Abb. III 1000 : 1

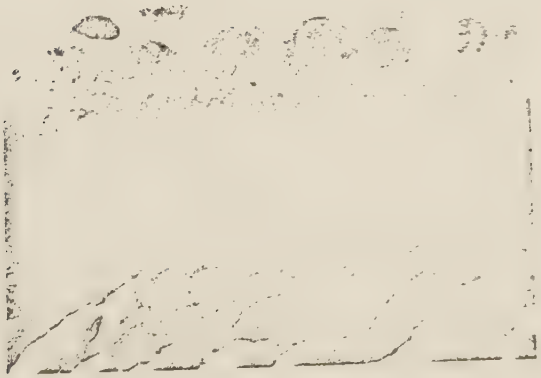


Abb. IV 1000 : 1

"Aktive" Osteoidsäume

Abb. V 160 : 1

Abb. VI 240 : 1

Lamelläres Osteoid - Faserosteoid

Abb. VII 300 : 1

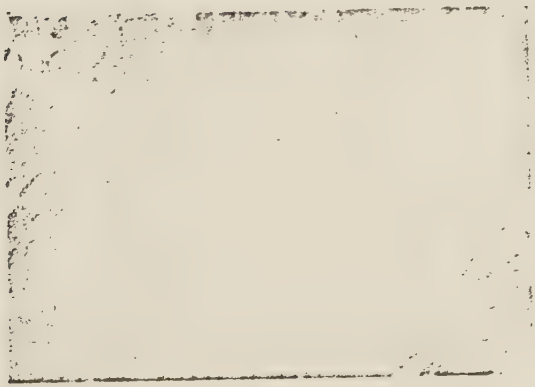


Abb. VIII 300 : 1

Faserknochenbildung

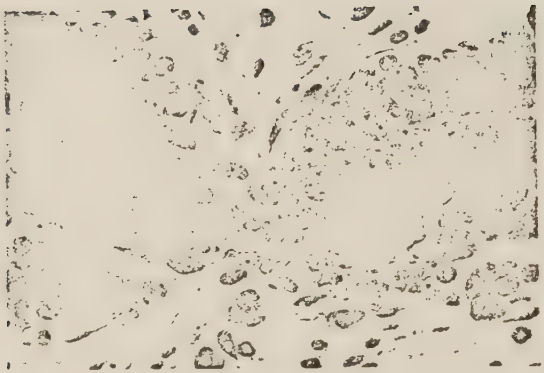


Abb. IX 300 : 1

Abb. X 300 : 1

Massive Knochenan- und -abbauvorgänge

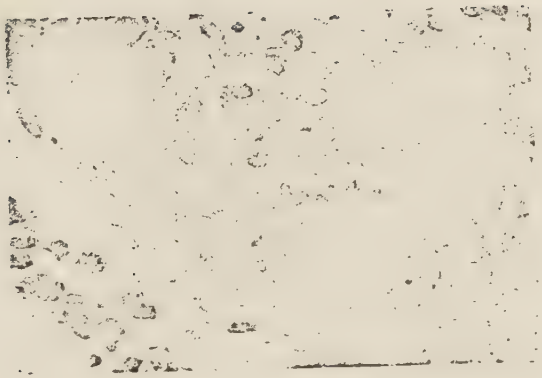


Abb. XI 300 : 1

Abb. XII 400 : 1

Aktive und absterbende Osteoklasten

Abb. XIII 4oo : 1

Abb. XIV 4oo : 1

Leichte bis mäßige Fibrosierung über Knochenan- und -abbauzonen.

Abb. XV 160 : 1

Abb. XVI 65 : 1

Massive fibrotische Trabekelauflagerungen - Faserstraßen

Abb. XVII 24o : 1

Abb. XVIII 4oo : 1

Disseziierende Osteoklastie

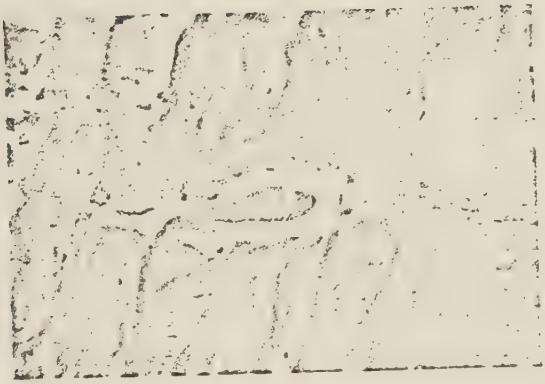


Abb. XIX 1200 : 1

Abb. XX 100 : 1

Osteocytäre Lakunen

SCHRIFTTUMSVERZEICHNIS

1. ALBRIGHT, F. u. E.C. REIFENSTEIN : The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore (1948)

2. AMMAN, C. : Renale Fibroosteoklasie und Osteomalacie bei interstitieller Nephritis. Virchows Arch. path. Anat. 335, 46 - 62 (1962)

3. AVIOLI, L.V., S.W. LEE, J.E. MC DONALD, J. LUND u. H.F. DELUCA : Metabolism of vitamin D_3-^3H in human subjects: distribution in blood, bile, feces and urine. J. clin. Invest. 46, 983 - 992 (1967)

4. AVIOLI, L.V., S. BIRGE, S.W. LEE u. E. SLATOPOLSKY : The metabolic fate of vitamin D_3-^3H in chronic renal failure. J. clin. Invest. 47, 2239 - 2252 (1968)

5. BALL, J. u. A. GARNER : Mineralisation of woven bone in osteomalacia. J. Path. Bact. 91, 563 - 567 (1966)

6. BAYLINK, D. u. J. WERGEDAL : Bone formation and resorption by osteocytes. S. 257 - 286 in: Cellular mechanisms for calcium transfer and homeostasis. Ed. G. Nichols jr., R.H. Wasserman Acad. Press London (1971)

7. BERSON, S.A. u. R.S. YALOW : Parathyroid hormone in plasma in adenomatous hyperparathyroidism, uremia and bronchogenic carcinoma. Science 154, 9o7 - 9o9 (1966)

8. BINSWANGER, U., J. FISCHER, R. SCHENK u. W. MERZ : Osteopathie bei chronischer Niereninsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 96, 1914 - 1919 (1971)

9. BLUNT, J.W., H.F. DELUCA u. H.K. SCHNOES : 25-Hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D_3. Biochemestry 7, 3317 - 3322 (1968)

1o. BLUNT, J.W., Y. TANAKA u. H.F. DELUCA : The biological activity of 25-hydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D_3. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 61, 717 - 718 (1968)

11. BURKHARDT, R. : Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarks. 2. Mitteilung. Blut, 14, 3o - 46 (1966)

12. BURKHARDT, R. : Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Berlin/Heidelberg/New York (197o)

13. DELESSE, M.A. : Procédé mécanique pour déterminer la composition des roches. Paris (1866), zit. n. MERZ, W.A.

14. DENT, C.E., C.M. HARPER u. G.R. PHILPOT : The treatment of renal-glomerular osteodystrophy. Quart. J. Med. 3o, 1 - 31 (1961)

15. DOCUMENTA GEIGY, Hrsg. J.R. GEIGY AG, PHARMA BASEL : Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, Basel (1968)

16. ELLIS, H.A. u. K.M. PEART : Quantitative observations on mineralized and non mineralized bone in the iliac crest. J. clin. Path. 25, 277 - 286 (1972)

17. FLETSCHER, R.F., J.H. JONES u. D.B. MORGAN : Bone disease in chronic renal failure. Quart. J. Med. 32, 321 - 339 (1963)

18. FOLLIS, R.H. u. D.A. JACKSON : Renal osteomalacia and osteitis fibrosa in adults. Bull. Johns Hopk. Hosp. 72, 232 - 24o (1943)

19. FRASER, D.R. u. E. KODICEK : Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. Nature (London) 228, 764 - 766 (197o)

2o. FROST, H.M. : Human osteoid seams. J. Clin. Endocr. 22, 631 - 64o (1962)

21. GALANTE, L., K. COLSTON, S. MAC AULEY u. J. MAC INTYRE : Effect of parathyroid extract on vitamin D metabolism. Lancet 1, 985 - 988 (1972)

22. GARNER, A. u. J. BALL : Quantitative observations on mineralized and unmineralized bone in chronic renal azotemia and intestinal malabsorption syndrome. J. Path. Bact. 91, 545 - 561 (1966)

23. GOLDNER, J. : A modifikation of the Masson trichrome technique for routine laboratory purposes. Amer. J. Path. 14, 237 - 243 (1938)

24. HAAS, H.G. : Knochenstoffwechsel und Parathyroidea-Erkrankungen. Ihre Erforschung mit Calciuminfusionen. Stuttgart (1966)

25. HAMPERL, H. : Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. 28. Aufl. Springer-Verlag. Berlin/Heidelberg/New York (1968) S. 692

26. HAUST, D.M., B.H. LANDING, K.H. HOHNSTRAND, G. CURRARNIO u. B.S. SMITH : Osteosclerosis of renal disease in children. Am. Journ. Path. 44, 141 - 154 (1964)

27. HENNIG, A. : Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. ZEISS-Werkzeitschr. 30, 78 - 86 (1958)

28. VON HERRATH, D., D. KRAFT, H.-G. GRIGOLEIT u. K. SCHAEFER : Die Behandlung der urämischen Osteopathie. II. Die Wirkung von 5,6-trans-25-Hydroxycholecalciferol bei terminaler Niereninsuffizienz. Dtsch. med. Wschr. 98, 1379 - 1381 (1973)

29. HESCH, R.-D., H.V. HENNING, W. GERLACH u. F. SCHELER : Früherkennung von Störungen der intestinalen Calciumresorption bei Niereninsuffizienz. Klin. Wschr. 49, 115 - 116 (1971)

30. HUFNAGEL, H.D. u. R.J. MEISER : Indikationen und Aussagefähigkeit der Myelotomie mit Kunststoffeinbettung. Saarl. Ärzteblatt 2, 78 - 80 (1972)

31. KAYE, M., J.-E. PRITCHARD, G.W. HALPENNY u. W. LIGHT : Bone disease in chronic renal failure with particular reference to osteosclerosis. Medicine 39, 157 - 190 (1960)

32. KAYE, M., M. SILVERMAN u. T. THIBAULT : Calcium metabolism in chronic renal failure. J. Lab. clin. Med. 66, 535 - 548 (1965)

33. KESSNER, D.M. u. F.H. EPSTEIN : The effect of uremia on the gastrointestinal transport of calcium. Clin. Res. 11, 245 (1963)

34. KLEEMAN, C.R., S.G. MASSRY, J.W. COBURN u. M.M. POPOVITZER : Renal osteodystrophy, soft tissue calcification, and disturbed divalent ion metabolism in chronic renal failure. Arch. Intern. Med. 124, 262 - 268 (1969)

35. KREMPIEN, B., E. RITZ u. F. HEUCK : Osteopathie bei Urämie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 821 (1971)

36. KREMPIEN, B. u. E. RITZ : Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Osteopathie bei Urämie. Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 249 - 252 (1971)

37. KREMPIEN, B. u. E. RITZ : Experimentelle Untersuchungen zur Mineralisation und Matrixbildung bei urämischer Osteopathie. VII. Symp. Ges. Nephrol. (1970) 281 - 286, Stuttgart-New York, Schattauer [illegible]

38. KREMPIEN, B., E. RITZ, K. DITZEN u. G. HUDELMEIER : Über den Einfluß der Niereninsuffizienz auf Knochenbildung und Knochenresorption. Virchows Arch. Path. Anat. 355, 354 - 366 (1972)

39. LIU, S.H. u. H.J. CHIU : Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (A.T. 10) and iron. Medicine 22, 103 - 161 (1943)

40. MERZ, W.A. : Die Streckenmessung an gerichteten Strukturen im Mikroskop und ihre Anwendung zur Bestimmung von Oberflächen-Volumen-Relationen im Knochengewebe. Mikroskopie 22, 132 - 142 (1967)

41. MERZ, W.A. u.
R.K. SCHENK : Quantitative structural analysis of human cancellous bone.
Acta anat. 75, 54 - 66 (197o)

42. MERZ, W.A. u.
R.K. SCHENK : A quantitative histological study on bone formation in human cancellous bone.
Acta anat. 76, 1 - 15 (197o)

43. MEUNIER, P.,
J. BERNARD u.
G. VIGNON : The measurement of periosteocytic enlargement in primary and secondary hyperparathyroidism.
Israel J. med. Sci. 7, 482 - 485 (1971)

44. REISS, E.,
J.M. CANTERBURY u.
A. KANTER : Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency.
Arch. Intern. Med. 124, 417 - 422 (1969)

45. OGG, C.S. : The intestinal absorption of ^{47}Ca by patients in chronic renal failure.
Clin. Sci. 34, 467 - 471 (1968)

46. REUTTER, F. : Renale Osteopathien.
Schweiz. med. Wschr. 94, 861 - 867 (1964)

47. RITZ, E.,
K. ANDRASSY u.
B. KREMPIEN : Osteopathie bei Dauerdialyse.
Klin. Nephr. 1, 33 - 43 (1972)

48. RITZ, E. u.
R. JANTZEN : Vitamin-D-Aktivität im Serum urämischer Patienten.
Klin. Wschr. 47, 1112 - 1114 (1969)

49. RITZ, E., K. ANDRASSY, B. KREMPIEN u. V. LENHARD : Pathophysiologische Probleme der Osteopathie bei Langzeit-Hämodialyse. Med. Welt 24, 517 - 522 (1973)

5o. ROMEIS, B. : Mikroskopische Technik. München-Wien (1968)

51. SCHAEFER, A. : Die rechnerischen Grundlagen der Sterologie. Wild-Heerbrugg AG, 7. Jahrg. (197o)

52. SCHAEFER, K., P. SCHAEFER, P. KOEPPE, A. OPITZ u. D. HÖFFLER : Untersuchungen zur Frage der urämischen Osteopathie. Störungen der intestinalen Calcium-Resorption in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Dtsch. med. Wschr. 93, 1o18 - 1o22 (1968)

53. SCHAEFER, K., P. SCHAEFER, P. KOEPPE, A. OPITZ u. D. HÖFFLER : Untersuchungen zur Therapie der urämischen Osteopathie. Dtsch. med. Wschr. 94, 7o - 72 (1969)

54. SCHAEFER, K. u. A. OPITZ : Aktuelle Probleme azotämischer Knochenerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 95, 84 - 88 (197o)

55. SCHENK, R.K. : Zur histologischen Verarbeitung von unentkalktem Knochen. Acta anat. 6o, 3 - 19 (1965)

56. SCHENK, R.K., W.A. MERZ u. J. MÜLLER : A quantitative histological study on bone resorption in human cancellous bone. Acta anat. 74, 44 - 53 (1969)

57. SCHMITT-ROHDE, J.M. : Die renale Osteopathie bei globaler Niereninsuffizienz. Internist 3, 289 - 299 (1962)

58. STANBURY, S.W. u. G.A. LUMB : Metabolic studies of renal osteodystrophy. Medicine 41, 1 - 28 (1962)

59. STANBURY, S.W. u. G.A. LUMB : Parathyroid function in chronic renal failure. Quart. J. Med. 35, 1 - 23 (1966)

60. STANBURY, S.W. : Bone disease in uremia. Amer. J. Med. 44, 714 - 724 (1968)

61. TSCHÖPE, W., E. RITZ, J. BOMMER, B. KRÄMPIEN K. ANDRASSY u. O. MEHLS : Wirbelkörperkollaps bei Dialyse-Osteopathie. Dtsch. med. Wschr. 98, 1471 - 1474 (1973)

62. VITTALI, H.P. : Phasenkontrast- und fluoreszenzoptische Untersuchungen zur Funktion der Osteocyten. Virchows Arch. path. Anat. 341, 24 - 36 (1966)

63. VITTALI, H.P. : Knochenerkrankungen. Histologie und Klinik. Sandoz-Monographie (1970)

LEBENSLAUF

Michael Hausen

- geb. am 9. 2. 1948 in Hagen/Westf.
- Volksschulbesuch in Neunkirchen/Saar von 1954 - 1959
- Besuch des Staatlichen Realgymnasiums in Neunkirchen/Saar von 1959 - 1967
- Abiturzeugnis dieser Schule vom 1o. 7. 1967
- Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes seit Wintersemester 1968/69
- Zeugnis über die naturwissenschaftliche Vorprüfung vom 9. 9. 1969
- Zeugnis über die ärztliche Vorprüfung vom 16. 4. 1971
- Zeugnis über die ärztliche Prüfung vom 24. 6. 1974

Herrn Professor Dr. med. R.J. MEISER sei an dieser Stelle herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas gedankt.
Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. med. D. HUFNAGL, der die Untersuchungen anregte und auch die Beckenkammbiopsien durchführte.
Herrn Professor Dr. med. G.A. JUTZLER danke ich für die Überlassung zahlreicher Krankenblattunterlagen und Herrn Professor Dr. H.E. KELLER für seine Ratschläge zur statistischen Auswertung meiner morphometrischen Ergebnisse.
Wesentliche Hilfe bei der Präparation verdanke ich der technischen Assistenz von Fräulein SAUER und Frau PANTER.